

KLINIK UND ÄTIOLOGIE
ORALER LEUKOPLAKIEN
UND SCHLEIMHAUT-CARCINOME
ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN LANGZEITSTUDIE

von
WOLFGANG GOLLNAST
aus
UEHLFELD

Diss. Erlangen
1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

KLINIK UND ÄTIOLOGIE
ORALER LEUKOPLAKIEN
UND SCHLEIMHAUT-CARCINOME
ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN LANGZEITSTUDIE

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

WOLFGANG GOLLNAST

aus

UEHLFELD

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. O. P. Hornstein
Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1983

Die folgende Arbeit sei meinen lieben Eltern gewidmet, die mir durch ihre langjährige und aufopferungsvolle Unterstützung meine Ausbildung und damit auch die Vorlage dieser Dissertation ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Vorbemerkungen
 - 1.1. Definition und Einteilung des Begriffs Leukoplakie
 - 1.1.1. Definition
 - 1.1.2. Einteilung der oralen Leukoplakien
 - 1.2. Klinisches Bild und Diagnose der Leukoplakie
 - 1.3. Epidemiologie
 - 1.4. Ätiologie
 - 1.5. Prognose und Therapie
2. Material und Methode
 - 2.1. Beschreibung der Studie
 - 2.2. Datenerhebung
 - 2.2.1. Art der in die Studie aufgenommenen Daten
 - 2.2.2. Darstellung des Erhebungsbogens
 - 2.2.3. Auswertung des Erhebungsbogens
 - 2.3. Zusammensetzung der Kontrollgruppe
 - 2.4. Methode
 - 2.4.1. Durchlauf von Fehlersuchprogrammen
 - 2.4.2. Erfassung aller relevanten Parameter (Variablen) und deren Kodierung im Erhebungsbogen
 - 2.4.3. Aufbau der Kontrollgruppe
 - 2.4.4. Umkodierung ungenauer Zeitangaben
 - 2.4.5. Recodierung fehlender Angaben
 - 2.4.6. Anwendung des CROSSTABS-Programms
 - 2.4.7. Zusammenfassung mehrere Variablen und Ermittlung spezieller Auswertungsprogramme
 - 2.4.7.1. Alter und Geschlecht
 - 2.4.7.2. Hefepilzbefall
 - 2.4.7.3. Inhalationsnoxen außer Rauchen
 - 2.4.7.4. Grundkrankheiten der nosogenen Leukoplakien
 - 2.4.7.5. Differenzierung der Präcancerosegruppe
 - 2.4.7.6. Lokalisationen der Leukoplakien

- 2.4.7.7. Inhalationsnoxe Rauchen
- 2.4.7.7.1. Recodierungsschritte
- 2.4.7.7.2. Schaffung neuer Variablen
- 2.4.7.7.3. Bildung von Paardifferenzen
- 2.4.7.7.4. FREQUENCIES - Häufigkeiten
- 2.4.7.7.5. Darstellung des Aussagewerts der einzelnen Variablen

- 3. Ergebnisse
- 3.1. Patientenzahl und Einteilung in die einzelnen Leukoplakiegruppen
- 3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 3.2.1. Geschlechtsverteilung
- 3.2.2. Altersverteilung
- 3.2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 3.3. Orale Hefepilzbesiedlung bei Patienten mit Leukoplakien und Carcinomen der Mundschleimhaut
- 3.4. Grundkrankheiten von benignen nosogenen Leukoplakien
- 3.5. Einteilung und Ätiologie der präcancerösen Mundschleimhautleukoplakien
- 3.6. Lokalisationen der Leukoplakien in der Mundhöhle
- 3.7. Inhalationsnoxen
- 3.7.1. Tabakwaren
- 3.7.1.1. Anteil der Raucher in den einzelnen Diagnosegruppen
- 3.7.1.2. Rauchverhalten der Raucher in den Diagnosegruppen
- 3.7.1.3. Maximale Tagesrauchmenge (ZAEMAX)
- 3.7.1.3.1. Einteilung in Klassen
- 3.7.1.3.2. Mittelwerte
- 3.7.1.3.3. Paardifferenzen
- 3.7.1.4. Gesamtrauchmenge im Leben (ZAEL),
Rauchmenge im letzten Jahr (ZM1),
Rauchmenge in den letzten 5 Jahren (ZM5)
- 3.7.1.4.1. Einteilung in Klassen
- 3.7.1.4.2. Mittelwerte
- 3.7.1.4.3. Paardifferenzen

- 3.7.1.5. Gesamtrauchdauer im Leben (RH)
- 3.7.1.5.1. Einteilung in Klassen
- 3.7.1.5.2. Mittelwerte
- 3.7.1.5.3. Paardifferenzen
- 3.7.2. Andere Inhalationsnoxen (außer Rauchen)

- 4. Diskussion
- 4.1. Einteilung in die einzelnen Leukoplakiegruppen
- 4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 4.3. Hefepilzbesiedlung oraler Leukoplakien und Carcinome
- 4.4. Grundkrankheiten der benignen nosogenen Leukoplakien
- 4.5. Differenzierung der präcancerösen Leukoplakien
- 4.6. Lokalisationen der Leukoplakien in der Mundhöhle
- 4.7. Inhalationsnoxen
- 4.7.1. Tabakwaren
- 4.7.2. Andere Inhalationsnoxen (außer Rauchen)

- 5. Zusammenfassung

- 6. Anhänge

- 7. Literatur

KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND SCHLEIMHAUT-CARCINOME — ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN LANGZEITSTUDIE

1. Allgemeine Vorbemerkungen

1.1. Definition und Einteilung des Begriffs Leukoplakie

1.1.1. Definition

Das Wort Leukoplakie stammt aus dem Griechischen und bedeutet " weiße Fläche ". In den medizinischen Sprachgebrauch wurde diese Bezeichnung erstmals als " Leukoplakia buccalis " durch den ungarischen Dermatologen Ernő SCHWIMMER eingeführt (217,218,219), der damit eine nichtsyphilitische, nosologisch eigenständige Schleimhautaffektion (105) kennzeichnete. In der Folgezeit konnte zunächst keine Einigung über genaue Bedeutung und Umfang des Begriffs " Leukoplakie " erzielt werden:

- Manche Autoren betrachteten das Auftreten einer Hyperplasie des Schleimhautepithels mit Verbreiterung und Verlängerung der basalen Epithelzapfen (Akanthose) sowie Verhornung an der Oberfläche (Keratose, Hyperkeratose), wobei gelegentlich die Kerne erhalten bleiben (Parakeratose) und subepithelial mehr oder weniger ausgeprägte entzündliche Infiltrate vorliegen, bereits als einfache Leukoplakie (32,128).
- In anderen Arbeiten wurde die Ansicht vertreten, daß es erst dann gerechtfertigt sei von einer Leukoplakie zu sprechen, wenn gleichzeitig zu den oben genannten Kriterien eine Proliferationstendenz der basalen Epithelzapfen mit Zellatypien und stärkerer Entzündung diagnostiziert werden kann. Man sprach in diesem Falle auch von einer präcancerösen Leukoplakie (36,105,106,128, 160,229,241).

Die größte Verbreitung fand eine Kombination aus diesen beiden Betrachtungsweisen, woraus sich als Charakteristika für die Verwendung des Ausdrucks " Leukoplakie " für eine Schleimhautläsion ergaben:

1. Verdickung und abnorme Keratinisation des Epithels
2. leichte Entzündung
3. chronische Progredienz
4. fehlende Rückbildungstendenz

(102,206,216,222,241,256,257)

Die World Health Organization (WHO) lieferte eine kurze, klinisch relevantere Definition, die im wesentlichen auf PINDBORG zurückzuführen ist:

Leukoplakie = weißer, nicht abwischbarer, keiner definierten Krankheit zuzuordnender Schleimhautbezirk (10,13,18,105,126,142,153,154,155,179,182,184,186,202,244,245)

Obwohl diese neue Begriffsbestimmung schnell allgemeine Anerkennung fand und sich als für die Klinik brauchbar erwies (12,13,15,18,142,153,161,184,185,186,200,204,229,231), ist sie mit einem entscheidenden Nachteil behaftet:

Für den Stomatologen ist es oft schwierig, zwischen einer nosogen-symptomatischen Leukoplakie und einer Läsion, die sich nicht auf eine Grundkrankheit zurückführen lässt, zu unterscheiden (104,105,108,110).

Wir möchten uns daher HORNSTEIN anschließen, der für eine erweiterte WHO-Definition plädiert, die auch die nosogen induzierten Affektionen mit einbezieht (104,108,214).

1.1.2. Einteilung der oralen Leukoplakien

Die Klassifikation oraler Leukoplakien bietet vor allem dem Kliniker eine Möglichkeit, einzelne Leukoplakien nach Größe, Oberflächenkonsistenz, Niveau, Farbe und Lage einzuordnen und hieraus Schlüsse über ihre Benignität bzw. Malignität und damit ihre Prognose sowie ihre Entstehung zu ziehen.

Auch hier liegen verschiedene Zuordnungsmodelle vor:

- nach PINDBORG: homogene und gesprenkelte Form
(9,179,184,190,202)
- nach SUGAR und BANOCZY: einfache, verruköse und erosive
Form
(12,13,14,22,30,244,245)

Dabei entsprechen die einfache und verruköse Form der letzteren Autorengruppe weitgehend PINDBORGS homogener Variante, während BANOCZYS erosive Leukoplakie der gesprenkelten Läsion des Skandinaviens gleichzusetzen ist.

- nach KRÜGER:
 - 1. idiopathische Leukoplakie
Als Ursache wird eine Reifestörungshyperplasie als Reaktion auf Durchblutungs-, Vitamin- oder Eiweißmangel oder hormonelle Einflüsse diskutiert.
 - 2. symptomatische Leukoplakie
Leukoplakie als Symptom von übergeordneten Krankheiten (Lues, Tuberkulose, Tumoren, Pilzkrankheiten, Glossitis, Cheilitis granulomatosa, Lupus erythematosus) bzw. als Reaktion auf exogene Noxen (Rauchen, Alkohol, andere chemische und mechanische Reize).
- nach HORNSTEIN:
 - A. primär benigne Leukoplakien
 - A.1. Leukoplakien im weiteren Sinne
(nosogene Leukoplakien)
 - A.1.1. angeborene Leukoplakien
 - A.1.2. erworbene Leukoplakien
 - A.2. Leukoplakien im engeren Sinne
(noxigene Leukoplakien)
 - A.2.1. durch physikalische Noxen
 - A.2.2. durch chemische Noxen
 - B. präcanceröse Leukoplakien
 - C. Mundschleimhautcarcinome auf dem Boden einer Leukoplakie

Im einzelnen nennt HORNSTEIN folgende Formen (105):

Tabelle 1: Angeborene Leukoplakien (zu A.1.1.)

- weißer epithelialer Schleimhautnaevus (white spongy nevus, white-folded gingivo-stomatosis etc.)
- Leuködem (rassisch, konstitutionell)
- " Benigne intraepitheliale Dyskeratosis "
(WITTKOP-v.SALLMANN)
- Dyskeratosis follicularis DARIER
- Dyskeratosis congenita (ZINSSER-COLE-ENGMAN)
- Pachyonychia congenita (JADASSOHN-LEWANDOWSKY)
- Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica
- Lipoidproteinosis (URBACH-WIETHE)
- Fibromatosis gingivae hereditaria

Tabelle 2: Erworbene Leukoplakien (zu A.1.2.)

- chronische hyperplastische oder granulomatöse Mykosen (Candida-Mykosen, Südamerikanische und Nordamerikanische Blastomykose, Histoplasmose u.a.)
- chronische entzündliche Leukoplakien anderer Ätiologie (z.B. Glossitis interstitialis luica, Glossitis granulomatosa bei MRS)
- Lichen planus mucosae (partim atrophicans, partim pemphigoides)
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Pemphigus mucosae cicatricans
- circumscripte Sklerodermie (Morphaea)
- Lupus erythematoses
- Pityriasis rubra pilaris
- fixe Arzneimittelenantheme
- Hypovitaminosis A
- fokale epitheliale Hyperplasie (Morbus HECK)
- Viruspapillom (-atose)
- Leukoplakie über Granularzell-Neurom, verruciformes Xanthom usw.

Tabelle 3: Leukoplakien durch physikalische Noxen (zu A.2.1.)

- mechanische Irritation durch schadhafte Zähne oder Zahnersatz (Karies, schadhafte Zahnfüllung usw.)
- Fehlstellung natürlicher Zähne (mit Okklusionsstörungen)
- Linea alba buccalis (verstärkte Interdentalleiste)
- Morsicatio buccarum (" habituelles Wangenkauen ")
- " Stomatosis electro-galvanica " (durch Potentialdifferenz verschiedener intraoraler Metalle)
- Scheuer- und Druckwirkung schlecht angepasster Zahnprothesen
- Narben durch Bestrahlung oder Verbrennung
- Leukoplakie über vorstehenden Schleimhauttumoren (Fibrome usw.)
- Cheilosis actinica

Tabelle 4: Leukoplakien durch chemische Noxen (zu A.2.2.)

- Leukoplakie durch örtlichen Kontakt mit Rauchtabak, mit Kautabak oder mit Schnupftabak
- Leuködem (tabakbedingt)
- Leukokeratosis nicotinic palati (Raucher-Leukokeratose)
- orale submucöse Fibrose (PINDBORG)
- Bethelpriem (-Tabak-) -Leukoplakie

Das letzte Einteilungsverfahren bietet den Vorteil der klaren Trennung zwischen den benignen Leukoplakien, die oft keiner unmittelbaren Behandlung bedürfen und sich unter Umständen bei einer entsprechenden Änderung der Lebensgewohnheiten von selbst zurückbilden (104,105) und jenen Läsionen, die als potentielle Carcinome angesehen und deshalb exzidiert und histologisch begutachtet werden müssen.

Generell kann gesagt werden, daß jede Form der Mundhöhlenleukoplakie zur malignen Entartung befähigt ist (3,13,25, 34,39,70,104,105,121,124,127,134,143,145,149,153,154,160, 179,188,196,203,210,213,225,226,229,230,231,244,255,257,258).

Allerdings ist die Zahl der aus noxigenen Leukoplakien entstandenen Carcinome größer als die der aus nosogenen Leukoplakien hervorgegangenen (13).

1.2. Klinisches Bild und Diagnose der Leukoplakie

Die anschließenden Ausführungen beschränken sich auf enorale Schleimhautmanifestationen von Leukoplakien.

Die weißliche Färbung, die der klinischen Erscheinung "Leukoplakie" den Namen gegeben hat, entsteht durch eine Hyperkeratose des betroffenen Schleimhautbezirks, welche eine gewebespezifische, aber reizunspezifische Reaktionsweise der Epidermis darstellt (104,105,106). Normalerweise sind die enoralen Schleimhäute mit Ausnahme der Gingiva, des harten Gaumens und der Papillae filiformes der Zunge nicht keratinisiert (106). Die Farbwirkung beruht auf einer Änderung des optischen Brechungsindex durch gesteigerte Wassereinlagerung in das vermehrt gebildete Keratin (104,106,173,212).

Makroskopisch imponiert die Läsion in den unterschiedlichsten Erscheinungsformen:

- Das Farbspektrum reicht von Grautönen über Bläulichweiß bis Perlweiß
- Die Oberfläche kann glatt, gerunzelt, körnig, gerippt, verrukös aufgeworfen, exophytisch erhaben, erosiv verändert oder mosaikartig zerklüftet sein.
- Die Gestalt der Randregionen variiert von scharfer Begrenzung bis hin zur spinnwebenartig zerfließenden Zeichnung.

- Gesprenkelte Formen - speckled leukoplakia (179,180, 184-187), bei der leukoplake und rötliche, erosive Areale abwechseln, sowie die rein erosive Variante (104) sind besonders präcanceroseverdächtig (12-15,18,36,179, 184,187,231,245) und müssen unbedingt histologisch untersucht werden.

Die Diagnose der Leukoplakien erfolgt durch klinische Inspektion, wobei Aussehen, Form, Konsistenz, Lokalisation und Alter des Patienten wertvolle Hinweise bezüglich der Dignität liefern, durch histologische Untersuchung (Biopsie), sowie durch Vitalfärbung mit Toluidinblau-Lösung (259) oder Cytodiagnostik. Die Ansichten über den Wert der letzten Methode differieren allerdings erheblich (12,14,83,170,227,257).

1.3. Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens von Leukoplakien in bestimmten Bevölkerungsgruppen schwankt regional sehr stark.

Erklärung hierfür liefern unterschiedliche ethnologische und soziale Bedingungen, differierende Zusammensetzungen der Patientengruppen (echte epidemiologische Untersuchungen zum einen und Studien anhand ausgewählter Bevölkerungsgruppen zum andern) sowie unterschiedliche Definitionen der Leukoplakie (Mitberücksichtigung der nosogenen Leukoplakien):

- In Indien fanden sich im Zuge verschiedener Untersuchungen bei 0,67-6,50 % der Probanden Leukoplakien (106), nach anderen Angaben hatten 0,20-4,90 % der Landbevölkerung (153) und 1,60-3,30 % von in Großstädten lebenden Menschen (154) orale Leukoplakien.
- In Regionen mit besonderen Rauch- und Kaugewohnheiten (reverse smoking = brennendes Zigarettenende nach innen und Bethelpriemkauen) stieg die Leukoplakie-Prävalenzrate auf Werte von 12,2-30,5 % (71,149-155,181,182).

- Dagegen wurden im europäischen und nordamerikanischen Raum folgende Prozentzahlen ermittelt:

Ungarn:	0,6-3,6 % (30)
Dänemark:	1,6-3,3 % (184,202)
BRD (Zahnklinik Erlangen):	3,1 % (262)

Generell liegen hier die Angaben meist im Bereich von 0,6-3,6 % (14,18,184,190).

1.4. Ätiologie

Es besteht heute weitgehende Übereinstimmung darüber, daß Leukoplakien – zumindest die im engeren Sinne – meist nicht aus einer einzigen Ursache heraus entstehen, sondern daß mehrere unterschiedliche Faktoren zusammenwirken müssen, damit es zur Bildung dieser Läsion kommt (1,2,4,12,13,14,15,16, 41,42,45,47,58,59,63,65,66,69,73,74,87,103,104,105,106,122, 142,153,160,180,183,184,202,204,229,236,257,258,89).

Letzte Beweise dafür, welche Bedingungen als ätiologisch relevant angesehen werden müssen, sind bislang nicht erbracht worden, jedoch rechnen verschiedene Autoren folgende Verhaltensweisen bzw. Krankheiten zu diesem Ursachengefüge:

1. chronischer Tabakkonsum (als Rauch-, Kau- oder oral applizierter Schnupftabak ggf. mit Bethelpriemkauen) (25,29,36,43,66,71,86,116,132,145,149,151,152,154, 164,166,171,172,183,187,188,192,194,204,205,231,233, 236,242,256,268)
2. Alkoholkonsum und chronischer Leberschaden (18,31,36,64,68,104,105,117,178,180,236)
3. chronischer Eisenmangel (36,45,116,117,153,171,172,177,178,180,183,188,256)

4. chronische Unterernährung (Vitamin- und Proteinmangel)
(8,45,87,116,145,151,152,153,171,172,178,180,183,188,
231,233,236,242,256)
5. Spätschäden der Syphilis
(13,36,67,153,178,180,256)
6. chronische Schäden von Zähnen und Parodontalgewebe;
hierher gehören mechanische (z.B. Prothesenreizung)
und elektro-galvanische Reize, sowie Persistenz von
Nahrungsbestandteilen und bakteriellen Zerfallspro-
dukten bei mangelnder Mundhygiene.
(30,31,36,183)
7. chronische Candida-Stomatitis
(13,18,36,40,41,49,61,88,137,201,239)
8. erbliche Faktoren
(31,71,117,177,236,256)

Weiterhin werden als mögliche Ursachen bzw. ätiologische
Cofaktoren der Leukoplakie diskutiert:

- Virusinfektion (Herpes)
- Schadstoffe z.B. Blei, Quecksilber, Benzol
- Stoffwechselerkrankungen z.B. Diabetes
- Hormonstörungen

(36)

Dieselben Aspekte werden auch als Grund für die maligne Um-
wandlung einer Leukoplakie angesehen.

Dabei sind verschiedene Formen der Tumorentstehung postuliert
worden:

1. unitope Cancerisierung: Carcinom entsteht aus einer
Zelle (174,248)
2. multitope Cancerisierung: Carcinom entsteht aus einem
größeren Zellverband, in dem gleichzeitig dysplastische
Veränderungen auftreten.

Die Theorie der multitopen Krebsentstehung ist heute allgemein anerkannt, da in den meisten Fällen oraler Carcinome auch in den sie umgebenden Gewebsabschnitten dysplastische Veränderungen, d.h. beginnende Entartungsprozesse nachweisbar waren (2,27,35,91,111,131,133,142,143,221,224,228,229).

SLAUGHTER et al. führten dafür die Bezeichnung " field cancerization " ein (235).

Die Bedeutung der leukoplakigenen Wirkung der Syphilis wird in neuerer Zeit nur noch gering bewertet (42,102,106,,117, 122,142,180), da:

1. die Zahl der Fälle mit tertiärer Lues sich stark verringert hat;
2. in neueren Arbeiten (190) der Vermutung Ausdruck gegeben wird, daß die Luesinfektion nicht selbst leukoplakigen wirkt, sondern nur die Anfälligkeit des Gewebes für andere ätiologische Faktoren durch die syphilitische Epithelatrophie erhöht.

Die Frage, ob die Candidabesiedlung einer Mundschleimhautleukoplakie zur Entartung dieser Läsion beitragen kann (13,18,40, 41,61,114,136-140,186,198,201,202,261) oder ob die Pilzinfektion sekundär erfolgt und als Indikator der im Bereich der Leukoplakie gestörten Homöostase (was sich in einem Funktionsdefekt der T-Lymphozyten äußert) gewertet werden muß (35,103,105,107,108,137-140,157,212,216,225), bedarf noch einer genauen Abklärung.

1.5. Prognose und Therapie

Die Mehrzahl der hier unter dem Begriff der " Leukoplakie " (nach HORNSTEIN: Leukoplakie im engeren und im weiteren Sinne) zusammengefassten Affektionen ist primär benigne (benigne nosogene und benigne noxigene Leukoplakien (105), siehe auch 1.1.2.).

Viele dieser Läsionen verschwinden von selbst wieder, wenn die Ursache, z.B. mechanische Irritation, entfernt wird.

Sie können aber prinzipiell auch maligne entarten (siehe 1.1.2.).

Die Gefahr einer derartigen Transformation ist umso größer, je mehr der unter 1.4. beschriebenen leukoplakigenen Bedingungen, die zugleich auch Risikofaktoren für eine Cancerisierung darstellen, zusammentreffen, je länger ihre Wirkungs-dauer ist und je intensiver diese Faktoren Einfluß nehmen. Auch höheres Lebensalter prädisponiert für dysplastische Veränderungen (20,21), was mit einem Nachlassen der Immunabwehr im Alter begründet wird.

Die Häufigkeitsangaben einer Carcinomentstehung aus Leukoplakien im westlichen Kulturkreis (Europa,USA) schwanken zwischen 2,4 und 6 % der untersuchten Fälle (13,18,59,159,184,188,202, 229,231,245). SKACH nennt nur einen Wert von 1,4 % (234). Nach PINDBORG (190) liegen bei älteren Arbeiten zwar höhere Cancerisierungsraten vor, doch sind sie mit obigen Prozentangaben nur schwer zu vergleichen, da früher noch von der WHO-Begriffsbestimmung abweichende Leukoplakie-Definitionen üblich waren (die oft nur präcanceröse Läsionen als Leukoplakie bezeichneten und deshalb automatisch zu einer höheren Entartungsrate führen mußten) und Patienten über sehr unterschiedlich lange Zeiten nachbeobachtet wurden (222,243).

Die oben angeführte Cancerisierungsrate oraler Leukoplakien (2,4 bis 6 %) und die Tatsache, daß 1 % der Carcinomtodesfälle in Europa zulasten eines Mundschleimhautcarcinoms geht (255), lassen die enorme Wichtigkeit rechtzeitiger klinischer Diagnostik, gezielter Therapie und kontinuierlicher Nachsorge bei oralen leukoplakischen Läsionen erkennen.

Als Grundsatz für die Behandlung einer Mundschleimhautleukoplakie gilt: Jede potentiell präcanceröse oder carcinomatöse Affektion muß biopsiert werden und ist einer histologischen Untersuchung zu unterziehen.

Präcanceroseverdächtig ist jede orale Leukoplakie, die weder einer definierten Krankheit zuzuordnen ist, noch nach Beseitigung örtlicher Irritationsfaktoren innerhalb von 3-4 Wochen abheilt (105,106). Desweiteren spielen Patientenalter, klinisches Aussehen und Lokalisation der Leukoplakie (untere Mundhöhle = präcanceroseverdächtig!) eine große Rolle für die Diagnose " Präcancerose ".

Als Therapie kommt bei prämaligen und noch operablen malignen Formen nur die Exzision in Frage.

Bei inoperablen Carcinomen ist die Bestrahlung bzw. die Applikation von Zytostatika angezeigt.

Verschiedene Autoren berichten von Erfolgen in der Therapie oraler Leukoplakien durch Kältebehandlung (Vereisung mit flüssigem Stickstoff) (90) oder Vitamin-A-Säure (60,81).

In jedem Fall ist eine Folge von Nachuntersuchungen, deren Frequenz und Anzahl sich nach dem Schweregrad der bei der Erstuntersuchung diagnostizierten Leukoplakie richtet, nötig, um progrediente oder regressive Entwicklungen zu erfassen.

2. Material und Methode

2.1. Beschreibung der Studie

In die vorliegende Studie des Sonderforschungsbereichs der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit der Bezeichnung SFB 118, Projekt C1 wurden sämtliche Personen aufgenommen, die in einem Zeitraum vom 1.1.1976 bis zum 7.7.1980 in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen vorstellig geworden waren und deren genaue Untersuchung eine der folgenden 4 Diagnosen ergeben hatte:

1. benigne nosogene Leukoplakie der Mundhöhle
2. benigne noxigene Leukoplakie der Mundhöhle
3. präcanceröse Leukoplakie der Mundhöhle
4. Mundschleimhautcarcinom

Keine Berücksichtigung fanden aktinische Veränderungen des Lippenrots und Lippencarcinome, da diese eine grundsätzlich andere Genese (UV-Strahlung) aufweisen.

Das Ziel dieser Studie war es, den Patienten in seiner Gesamtheit, alle seine Lebensumstände und Gewohnheiten, vorhandene Krankheiten, Blutlaborwerte usw. zu erfassen. Es handelt sich hier also nicht um eine kontrollierte, sondern um eine empirische Studie.

Alle Patienten wurden in mehr oder weniger großen zeitlichen Abständen (je nach Schweregrad der Leukoplakie) zu Nachuntersuchungen einbestellt, deren Aufgabe es war, Veränderungen der Läsion zu erfassen, um so Aussagen über die Prognose der jeweiligen Leukoplakieform machen zu können.

2.2. Datenerhebung

2.2.1. Art der in die Studie aufgenommenen Daten

Jeder Patient, bei dem eine der oben angeführten Diagnosen festgestellt werden konnte, wurde für mehrere Tage stationär in die Dermatologische Universitätsklinik Erlangen aufgenommen.

Hier erfolgte eine gründliche fachärztliche Untersuchung, wobei neben der klinischen Inspektion die Erfragung der gesamten Anamnese — Familien- und Eigenanamnese (beinhaltet Erkrankungen allgemein, Medikamenteneinnahme, Konsumgewohnheiten) im Vordergrund stand.

Desweiteren wurden durchgeführt:

- mykologischer Mundhöhlenabstrich von leukoplakischer Schleimhaut
- Bestimmung der Blutlaborwerte: BKS, Blutzellen, Serumeisen, Hämoglobin, Fettbestandteile des Blutes, Eiweißstoffwechselendprodukte (Harnstoff, Kreatinin), Enzymdiagnostik, Eiweißelektrophorese und Diabetestest
- Urinuntersuchung
- HNO- und zahnärztliche Untersuchung

Zur Sicherung der Diagnose entnahm man bei jedem Probanden mindestens eine Biopsie an der klinisch auffälligsten Stelle. Den Abschluß bildeten die Therapieplanung und bei präcancerösen oder carcinomatösen Läsionen die Überweisung in Spezialkliniken (Kieferklinik, HNO-Klinik) zur operativen Entfernung des erkrankten Bezirks.

2.2.2. Darstellung des Erhebungsbogens

Die Daten wurden in Form von Ziffern verschlüsselt und in einen eigens hierfür konzipierten Erhebungsbogen übertragen.

Abdruck des Erhebungsbogens mit eingetragenen Variablen siehe ANHANG 1.

2.2.3. Auswertung des Erhebungsbogens

Diese Arbeit beschränkt sich auf folgende Aspekte:

- Darstellung der Patientengruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht
- Untersuchung der Häufigkeit einer oralen Hefepilzbesiedlung
- Bestimmung der Grundkrankheiten nosogener Leukoplakien
- Untersuchung der Präcancerosegruppe in Bezug auf die Verteilung der Dyplasiegrade innerhalb dieser Kategorie, sowie die benignen Vorstufen der präcancerösen Läsionen
- Vergleich der Lokalisation einer Leukoplakie mit ihrer Diagnose
- Betrachtung des Einflusses von Inhalationsnoxen auf die Ausbildung von Leukoplakien

Weitere Untersuchungen, denen diese klinische Langzeitstudie zugrunde liegt, wurden angestellt von:

- Herrn U.KARL: anamnestische Parameter, Simultanbefunde von Mundhöhlen- und Kehlkopfleukoplakien, Zusammenhang zwischen gesellschaftlicher Stellung bzw. Beruf und Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten Leukoplakieform, Beziehung zwischen Alkoholkonsum und den verschiedenen Diagnosegruppen, Fehlerquote bei der klinischen Diagnose
- Frau C.STÜHLER: Laborbefunde
- Herrn A.SCHÖNBERGER: Nachkontrollen
- Herrn F.SCHIRNER: zahnärztliche Befunde

2.3. Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe diente dazu, den Vergleich zwischen einer Person mit einer Mundhöhlenleukoplakie und einer schleimhautgesunden Person, die möglichst nach Alter und Geschlecht mit dem Leukoplakiefall übereinstimmen sollte, zu ermöglichen.

Sie umfasste 217 Personen und setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 137 Klinikangehörige, Altersheimbewohner, Betriebsangehörige der SIEMENS-Elektrowerke und der GOSSEN-Werke
- 80 ambulante Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen mit hautärztlichen Minimalbefunden bzw. Begleitpersonen von Patienten
 - Hier wurde zum Teil gezielt nach Alter und Geschlecht selektiert, um zu Patientengruppen bestimmten Alters gleichaltrige Kontrollpersonen zu gewinnen (siehe Methode 2.4.3.).
 - Nicht zugelassen waren Hautkrankheitsfälle, die auf ein Konsumfehlverhalten schließen ließen.

2.4. Methode

Das in der Rechenanlage (PDP 11/34) der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen gespeicherte Datenrohmaterial umfasste die ausgefüllten Erhebungsbögen von 408 Patienten und 217 Kontrollpersonen.

Zur Datenkorrektur wurden bei Patienten wie Kontrollpersonen folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Die gespeicherten Daten wurden anhand von Computerausdrucken gesichtet und logische Fehler korrigiert.

- Alle Informationen, die über einen Patienten gespeichert waren, wurden mit dem Originalerhebungsbogen, der für diesen Patienten ausgefüllt worden war, Punkt für Punkt verglichen.
- Systematische Fehlersuchprogramme zum Ausschluß logischer Fehler kamen zur Anwendung.

Die so vorbereiteten Daten wurden auf den medizinischen Fachbereichsrechner übertragen und mit dort anwendbaren Statistikprogrammen bearbeitet. Neben ad hoc entwickelten Programmen verwendeten wir hauptsächlich das Statistik-Programmsystem für Sozialwissenschaften nach N.NIE und C.HULL (SPSS) (24,168) zur Auswertung.

2.4.1. Durchlauf von Fehlersuchprogrammen

Bei allen Variablen erfolgte eine Überprüfung der Ausprägungen auf formale und logische Konsistenz, z.B:

Geschlecht: nur 1 (männlich) und 2 (weiblich) möglich
Dabei gefundene Fehler wurden in den Originaldaten verbessert.

Bei der anschließenden Zählung der verbesserten Werte ergab sich eine Fehlerquote von 4,7 %:

- Pro Patient lagen im Mittel 473 Einzelinformationen vor.
- Bei jedem Fall wurden durchschnittlich 22,3 Einzelinformationen verbessert.
- $\frac{22,3}{473} \cdot 100$ ergibt die Fehlerquote von 4,7 % der Gesamtdaten.

2.4.2. Erfassung aller relevanten Parameter (Variablen) und deren Kodierung im Erhebungsbogen (siehe ANHANG 1)

Alle Variablen wurden bei Leukoplakiepatienten und Kontrollen (gekennzeichnet durch ein " X " vor dem Variablennamen) auf ihre Brauchbarkeit hin untersucht und nur diese weiterverwendet.

2.4.3. Aufbau der Kontrollgruppe

Jedem Leukoplakiepatienten ordneten wir durch ein speziell hierfür geschaffenes Arbeitsprogramm eine Kontrollperson zu (Prinzip der " matched pairs ").

Kriterien für diese Zuordnung waren:

1. Geschlecht des Patienten = Geschlecht der Kontrollperson
2. Alter der Kontrollperson = Alter des Patienten $\pm$ 7 Jahre (bei nosogenen Leukoplakien aus Kapazitätsgründen) bzw. $\pm$ 5 Jahre (bei noxigenen und präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen)
3. Jede Kontrollperson wurde in der jeweiligen Diagnosegruppe nur einem Leukoplakiefall zugeordnet.

2.4.4. Umkodierung ungenauer Zeitangaben

Die im Erhebungsbogen für eine ungenaue Zeitangabe übliche Chiffrierung 999 oder 888 ersetzten wir durch:

1. Dauer in Monaten = (Alter in Jahren - 20 Jahre) $\cdot$ 12 bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung älter als 20 Jahre waren.
2. Dauer in Monaten = 12 Monate (pauschal) bei Patienten, die jünger als 20 Jahre oder genau 20 Jahre alt waren.

Diese Methode ging von der natürlich willkürlich postulierten Annahme aus, daß jeder Raucher, bei dem gar keine oder keine exakte Angabe über die Rauchdauer vorlag, dieses Konsumverhalten seit seinem 20. Lebensjahr pflegte. Ausgenommen von dieser Regelung blieben Patienten, die bei der Erstuntersuchung gerade 20 Jahre oder jünger waren. Hier wurde pauschal als Rauchdauer 1 Jahr gewählt.

Mit 2 der 408 Patienten und einer Person von 217 Kontrollfällen mußte auf diese Weise verfahren werden.

2.4.5. Recodierung fehlender Angaben

Bei den Variablen, die nur " Binärdaten ", also Informationen, die entweder " ja " oder " nein " beinhalteten, wiedergaben (T1,T7,T13,T14,I1-I4,C1-C5) wurden fehlende Eintragungen (Leerstellen) durch die Ziffer " 9 " ersetzt, was fehlende Angabe bedeutet, um Verwechslungen mit der Ziffer " 0 ", welche die Verschlüsselung der Aussage " nein " darstellt, zu vermeiden (der Rechner trifft keine Unterscheidung zwischen einer Leerstelle und der Ziffer " 0 ").

2.4.6. Anwendung des CROSSTABS-Programms

Für die Variablen W1-W4,T1,T7,T13,T14,T15,I1-I4 und C1-C5 erstellten wir sogenannte CROSSTABS-Analysen. Darunter versteht man den Ausdruck von 2 Variablen in einem gefelderten Koordinatensystem, wobei eine Variable auf der Abszisse, die andere auf der Ordinate angetragen wird:

Beispiel: Geschlechtsverteilung in den Diagnosegruppen

+ Variable 2 (Merkmal 2) Diagnosegruppen

1 nosog. 2 noxig. 3 Präc. 4 Carc.

Variable 1+
(Merkmal 1) 1
Geschlecht

1	81 Män- ner	75 Män- ner	41 Män- ner	45 Män- ner
2	96 Frauen	40 Frauen	23 Frauen	7 Frauen

§ CROSSTABS

TABLES = W1 (Geschlecht) BY GN (Diagnose-
gruppen)

Anmerkung: " § " kennzeichnet den Abdruck von verwendeten
Steuerprogrammen oder Teilen davon.

Durch das CROSSTABS-Programm wurden die oben angeführten Variablen zu den jeweiligen Leukoplakiegruppen in Beziehung gesetzt.

2.4.7. Zusammenfassung mehrerer Variablen und Ermittlung spezieller Auswertungsprogramme

2.4.7.1. Alter und Geschlecht

Die Variable W2, die das Alter des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung angibt, wurde in Klassen eingeteilt:

- | | |
|--------------------|----------------|
| 1. bis 19 Jahre, | 2. 20-29 Jahre |
| 3. 30-39 Jahre | 4. 40-49 Jahre |
| 5. 50-59 Jahre | 6. 60-69 Jahre |
| 7. $\geq$ 70 Jahre | |

2.4.7.2. Hefepilzbefall

Zur Erfassung der Pilzbesiedlung oraler Leukoplakien kombinierten wir folgende 4 Variablen:

1. C2 Candida albicans
2. C3 Candida species
3. C4 Torulopsis species
4. C5 andere Pilzinfektionen

Die neugebildete Variable erhielt die Bezeichnung " CAND " und bedeutete die durch mykologischen Abstrich nachgewiesene Besiedlung der Leukoplakie mit Candida albicans oder Candida species oder Torulopsis species oder anderen Pilzen.

```
$ COMPUTE CAND = 0
IF ((C2 EQ 1) OR (C3 EQ 1) OR (C4 EQ 1) OR
(C5 EQ 1)) CAND = 1
```

Ein analoges Vorgehen bei den schleimhautgesunden Kontrollpersonen (auch in der physiologischen Mundflora können Pilze vorkommen) führte zu der neuen Variablen XCAND.

Zur Dokumentation auffälliger Unterschiede zwischen Patienten-
gruppe und Kontrollpersonen (vom statistischen Begriff der
Signifikanz kann hier genaugenommen nicht gesprochen werden,
da keine kontrollierte Studie vorliegt, sondern explorative
Datenanalyse betrieben wurde) diene der Mc NEMAR-TEST:

- Der Mc NEMAR-TEST stellt einer Variablen aus der Kate-
gorie der Patienten die entsprechende Variable aus der
Kontrollgruppe (z.B. CAND und XCAND) gegenüber und un-
tersucht, ob sich die diskordanten Paare bezüglich
dieser Variablen signifikant unterscheiden.
- Hierzu werden beide Variablen in Form des oben beschrie-
benen CROSSTABS angeordnet - es ergibt sich folgendes
Bild:

CAND ↓ \ XCAND →	Pilzbefall bei der Kontrollperson <u>n e i n</u>	Pilzbefall bei der Kontrollperson <u>j a</u>
Pilzbefall beim Patienten <u>n e i n</u>	Zahl 3	Zahl 1
Pilzbefall beim Patienten <u>j a</u>	Zahl 2	Zahl 4

- Die umrandeten Ziffern sind die miteinander zu verglei-
chenden Werte:

Zahl 1 = Anzahl der Fälle, bei denen nur die Kontroll-
person das zu untersuchende Merkmal aufweist,
nicht aber der gleichaltrige und gleichge-
schlechtliche Patient

Zahl 2 = Anzahl der Fälle, bei denen nur der Patient, nicht aber die zugehörige Kontrollperson das zu untersuchende Merkmal aufweist

Diese beiden Zahlen werden nach der BINOMIALVERTEILUNG verglichen (kleine Fallzahlen):

$$\sum_{j=0}^A \binom{n}{j} \cdot \pi^j \cdot (\pi - 1)^{n-j} = p$$

n = Gesamtfallzahl = **Zahl 1** + **Zahl 2**
 A = Einzelfallzahl = Minimum von **Zahl 1** oder **Zahl 2**
 j = Index
 p = Überschreitungswahrscheinlichkeit
 π = a priori Wahrscheinlichkeit: π = 0,5; bedeutet gleiche Wahrscheinlichkeit für die diskordanten Feldbesetzungen (**Zahl 1** und **Zahl 2**)

Als Ergebnis dieser Berechnungen erhält man Überschreitungswahrscheinlichkeiten (p in %), für die gesagt werden kann:

p < 5 %: " auffällig "
 p < 1 %: " signifikant "
 p < 0,1 %: " hochsignifikant "

2.4.7.3. Inhalationsnoxen außer Rauchen

Dasselbe Verfahren wie bei CAND wurde auch bei der Auswertung der Inhalationsnoxen gewählt:

Aus den Variablen I1 (chemische Dämpfe), I2 (Reizgase), I3 (Rauch und Staub) und I4 (Wohnort in Industriegebieten) entstand die neue Variable INHAL.

```
$ COMPUTE    INHAL = 0
IF           ((I1 EQ 1) OR (I2 EQ 1) OR (I3 EQ 1) OR
              (I4 EQ 1)) INHAL = 1
```

2.4.7.4. Grundkrankheiten der nosogenen Leukoplakien

Zur Bestimmung der den nosogenen Leukoplakien zugrunde liegenden Erkrankungen untersuchten wir bei jedem Patienten die vorhandenen histologischen Diagnosen.

Es wurde von der Annahme ausgegangen, daß pro Patient höchstens 5 Biopsien entnommen worden waren.

Durch Anwendung eines geeigneten Programms gelang es, mehrfache, gleichlautende Diagnosen nur einmal zu zählen.

Hatte ein Patient mehrere histologische Diagnosen (also verschiedene Grundkrankheiten), so wurde nur die relevanteste bewertet.

2.4.7.5. Differenzierung der Präcancerosegruppe

Aussagen über die benignen Vorstufen präcanceröser Leukoplakien (nosogene oder noxigene Leukoplakien), sowie über die Einteilung der Präcancerosegruppe nach Dysplasiegraden, die Lage der histologisch gesicherten Präcancerose und das Rauchverhalten in den einzelnen Untergruppen wurden zum Teil durch Auszählen " per Hand " gefunden, da oftmals eine genaue Überprüfung durch Einsicht der für jeden Patienten vorliegenden Krankengeschichte nötig war bzw. das verwendete Programm nicht alle vorkommenden Fälle abdecken konnte.

2.4.7.6. Lokalisationen der Leukoplakien

Diese Untersuchung berücksichtigte nicht nur die Lokalisation der Leukoplakie, die für die Einordnung eines Patienten in eine Diagnosegruppe verantwortlich war - in der Regel eine histologisch untersuchte Läsion - sondern die Lage sämtlicher bei diesem Probanden feststellbaren oralen Leukoplakien. Hier hatte die histologische Diagnose Priorität vor der klinischen. Letztere wurde nur verwendet, wenn keine Biopsie entnommen worden war.


```
§ COMPUTE      R2 = T2
IF              (T2 EQ 888 OR T2 EQ 999 AND W2 GT 20) R2=(W2-20)*12
IF              (T2 EQ 888 OR T2 EQ 999 AND W2 LE 20) R2=12
(analog für T8,XT2,XT8)
```

2.4.7.7.2. Schaffung neuer Variablen

1. ZAEJ = Filterzigarettenäquivalente pro Tag, jetzt
ZAEF = Filterzigarettenäquivalente pro Tag, früher

Um verschiedene Konsumentengewohnheiten vergleichbar zu machen und ihrer unterschiedlichen Wirksamkeit Rechnung zu tragen, führten wir folgende Gewichtung ein (31):

1 Zigarette ohne Filter	$\hat{=}$ 2 Filterzigaretten
1 Pfeife	$\hat{=}$ 5 Filterzigaretten
1 Zigarre	$\hat{=}$ 5 Filterzigaretten

```
§ COMPUTE      ZAEJ = T3 + (T4 * 2) + ((T5 + T6) * 5)
COMPUTE        ZAEF = T9 + (T10 * 2) + ((T11 + T12) * 5)
```

2. ZAEMAX = maximale Tagesrauchmenge, d.h. maximaler Konsum an Zigarettenäquivalenten täglich, der zu irgend einer Zeit im Leben üblich war:

```
§ COMPUTE      ZAEMAX = ZAEJ
IF              (ZAEF GT ZAEJ) ZAEMAX = ZAEF
```

3. ZAEJ = die bis zum Untersuchungstermin insgesamt (im ganzen Leben) gerauchte Zigarettenäquivalentmenge
 $ZAEJ = \text{Rauchkonsum jetzt} + \text{Rauchkonsum früher}$
 $ZAEJ = ZAEJ \cdot \text{Zeitdauer dieses Konsumverhaltens}$
 $+ ZAEF \cdot \text{Zeitdauer dieses Konsumverhaltens}$

```
§ COMPUTE      ZAEJ = ((ZAEJ * R2) + (ZAEF * R8))/12 * 365
```

4. **RH** = Gesamtrauchdauer = Rauchdauer jetzt + Rauchdauer früher

```
$ COMPUTE    RH = R2 + R8
IF           (ZAEJ EQ 0) RH = R8
IF           (ZAEF EQ 0) RH = R2
IF           (ZAEJ EQ 0 AND ZAEF EQ 0) RH = 0
```

5. **ZM1** = Rauchmenge im letzten Jahr
ZM5 = Rauchmenge in den letzten 5 Jahren

```
$ COMPUTE    H = R2 + R8
COMPUTE      ZM1 = ZAEJ * 365
IF           (R2 LT 12) ZM1 = ((ZAEJ * R2) +
                               (ZAEF * (12 - R2)))/12 * 365
IF           ((H GT 0) AND (H LT 12)) ZM1 =
              (ZAEJ * R2 + (ZAEF * R8))/12 * 365
```

```
$ COMPUTE      ZM5 = ZAEJ * 365 * 5
IF           (R2 LT 60) ZM5 = ((ZAEJ * R2) +
                               (ZAEF * (60 - R2)))/12 * 365
IF           ((H GT 0) AND (H LT 60)) ZM5 =
              (ZAEJ * R2 + (ZAEF * R8))/12 * 365
```

Alle Variablen unter 1. - 5. entstanden analog für die Kontrollgruppe (gekennzeichnet durch ein " X " vor der Variablenbezeichnung).

2.4.7.7.3. Bildung von Paardifferenzen

Hierbei wurde für jede der oben beschriebenen Variablen eine neue Differenzvariable geschaffen, die für jedes Patienten-Kontrollpersonen-Paar (matched pair) die Differenz " Wert der Patientenvariablen " - " Wert der Kontrollpersonenvariablen " errechnete.

```
§ COMPUTE      DZAEMAX = ZAEMAX - XZAEMAX
COMPUTE      DZAEL = ZAEL - XZAEL
COMPUTE      DZM1 = ZM1 - XZM1
COMPUTE      DZM5 = ZM5 - XZM5
COMPUTE      DRH = RH - XRH
```

Diese Variablen ermöglichten es, die Unterschiede zwischen einer Patientengruppe und den zugehörigen Kontrollpersonen bezüglich eines Merkmals sichtbar zu machen:

Durch Antragen des Mittelwerts der Differenzvariablen ($\bar{d}$) und des zugehörigen Konfidenzbereichs (K), der sich nach der Formel

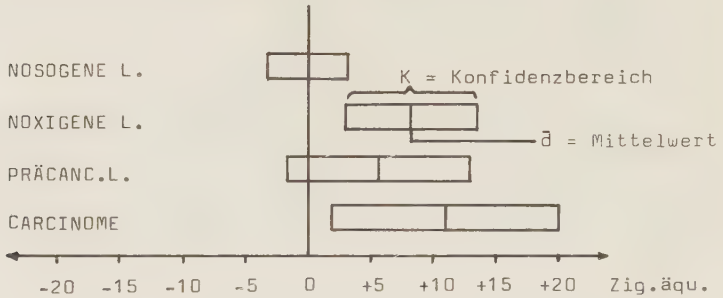
$$K = \bar{d} \pm t \cdot \frac{s_{\bar{d}}}{\sqrt{n}}$$

$\bar{d}$ = Mittelwert der Differenzvariablen
K = Konfidenz- oder Vertrauensbereich
 $s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung von $\bar{d}$
n = Fallzahl der Patienten(teil)gruppe
t = Student's t ("verbundener t-Test")
t entspricht etwa dem Wert 2,0 (bei 5 %
Signifikanzniveau und Fallzahlen n $\approx$ 50-100)

errechnet, konnten "Signifikanzbetrachtungen" angestellt werden (zum Begriff der Signifikanz siehe 2.4.7.2.).

Auffällige Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen lagen nur dann vor, wenn der Wert "0" der Differenzvariablen außerhalb des Vertrauensbereichs lag.

Beispiel: Paardifferenzen der maximalen Tagesrauchmenge
alle Fälle (Schema 1): DZAE MAX



Interpretation dieser Darstellung:

Die Fälle mit noxigenen Leukoplakien und Carcinomen rauchen pro Tag auffällig mehr als ihre Kontrollen.

2.4.7.7.4. FREQUENCIES — Häufigkeiten

Für sämtliche genannten Variablen ermittelte ein Statistikprogramm Mittelwerte, Minima, Maxima, Standardabweichungen und weitere Parameter.

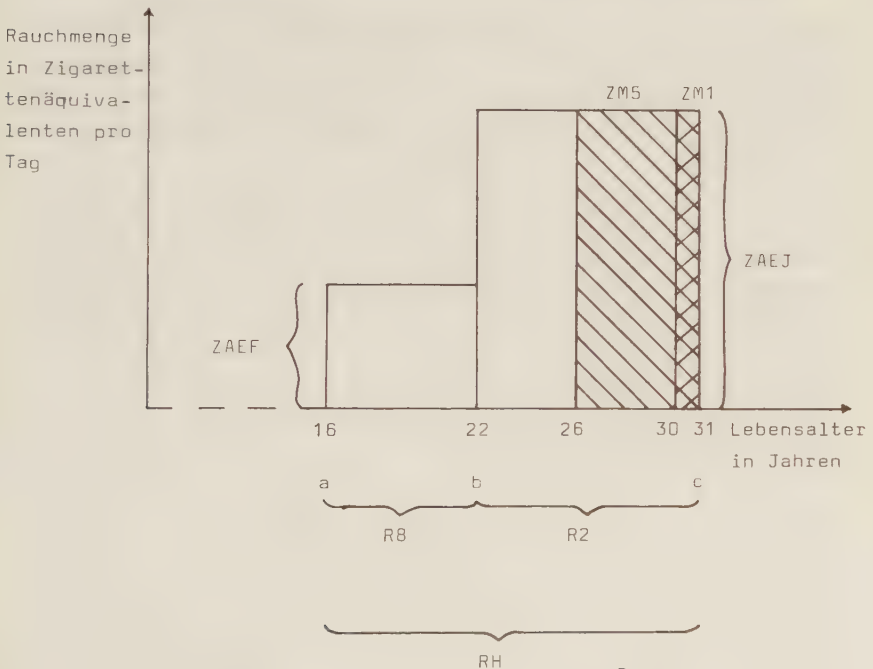
Dabei erfolgten die Auswertungen sowohl für die einzelnen Leukoplakiegruppen als Ganzes als auch getrennt nach Geschlechtern:

```
§  FREQUENCIES      GENERAL = ZAEJ,ZAEF,ZAEMAX,ZAEL,RH,ZM1,ZM5
   SELECT IF        (W1 EQ 1)
   FREQUENCIES      GENERAL = ZAEJ,ZAEF,ZAEMAX,ZAEL,RH,ZM1,ZM5
   SELECT IF        (W1 EQ 2)
   FREQUENCIES      GENERAL = ZAEJ,ZAEF,ZAEMAX,ZAEL,RH,ZM1,ZM5
```

(analog für die Variablen der Kontrollgruppe und die Paardifferenzvariablen)

2.4.7.7.5. Darstellung des Aussagewerts der einzelnen Variablen
.....

Beispiel: 31-jähriger Patient (Schema 2)



$ZAEJ = \text{Fläche der beiden Rechtecke} = \int_a^c \text{Rauchmenge } dt$

a = erstmaliger Nikotinkonsum (im 16. Lebensjahr)

b = Änderung des Konsumverhaltens (im 22. Lebensjahr)

c = Erstuntersuchung für diese Studie (im 31. Lebensjahr)

3. Ergebnisse

3.1. Patientenzahl und Einteilung in die einzelnen Leukoplakiegruppen

Bei den 408 Fällen mit Mundschleimhautleukoplakien, die im Zeitraum vom 1.1.1976 bis zum 7.7.1980 in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen untersucht und registriert wurden, ergeben sich unterschiedliche Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosegruppen.

Die endgültige Diagnose (vom Kliniker und Histologen nach einer Erstuntersuchung gestellt bzw. durch Folgeuntersuchungen bestätigt oder korrigiert) "benigne nosogene Leukoplakie" ¹kann bei 177 Patienten gestellt werden; 115 Personen müssen der Rubrik "benigne noxigene Leukoplakien" ¹zugeordnet werden. Insgesamt sind also von den 408 Leukoplakiefällen 292 benigne Formen. Demgegenüber stehen 116 Personen, deren ausführliche Untersuchung zu der Diagnose "Präcancerose" (64 Personen) bzw. "Mundhöhlenlencarcinom" (52 Personen) führt.

Diese Zahlen liefern jedoch keinerlei Aussagen über die Epidemiologie, d.h. die Häufigkeit des Vorkommens einer der obigen Leukoplakieformen in einem unbeeinflussten Bevölkerungsteil, da die Patienten gezielt ausgesucht wurden und sich zum Großteil aus Überweisungen von Fachärzten (Zahnärzte, HNO-Ärzte), die durch eine intensive Aufklärungsarbeit der Dermatologischen Klinik Erlangen auf die laufende Pilotstudie aufmerksam gemacht worden waren, rekrutieren.

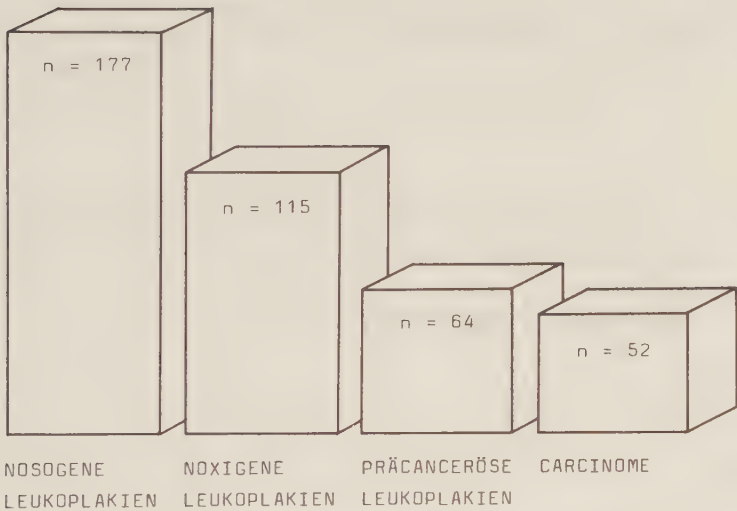
Zusammenfassung:

Die 408 Personen unseres Patientenguts verteilen sich auf folgende Diagnosegruppen:

1. 177 Patienten mit nosogenen Leukoplakien
2. 115 Patienten mit noxigenen Leukoplakien
3. 64 Patienten mit präcancerösen Leukoplakien
4. 52 Patienten mit Mundschleimhautcarcinomen

¹ Im folgenden werden hierfür auch die Abkürzungen "nosogen(e)" bzw. "noxigen(e) Leukoplakie" benutzt!

Schema 3: Diagnoseverteilung im Gesamtpatientengut



3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

3.2.1. Geschlechtsverteilung

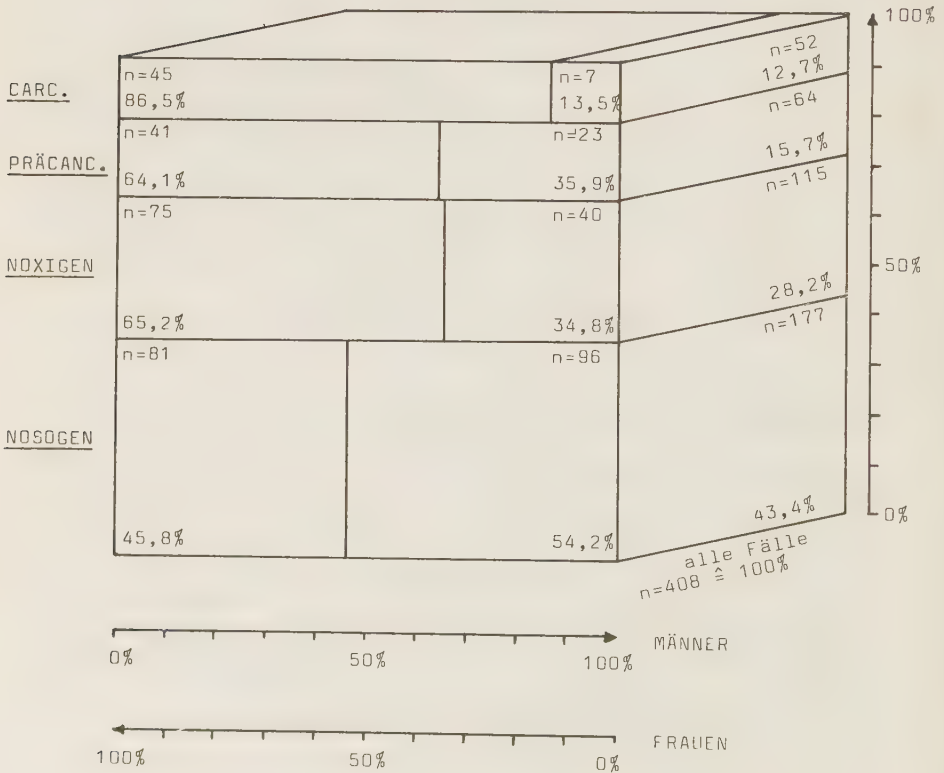
Interessant erscheint die Tatsache, daß bei den 177 Patienten mit nosogenen Leukoplakien das weibliche Geschlecht mit 96 Fällen (= 54,2 %) stärker vertreten ist als das männliche (81 Personen von 177 = 45,8 %).

Dagegen findet sich bei allen anderen Diagnosegruppen (benigne noxigene Leukoplakien, präcanceröse Leukoplakien, Mundhöhlencarcinome) eine Priorität der Männer.

Besonders deutlich tritt diese Tendenz bei den Carcinompatienten zutage: Von den insgesamt 52 Fällen dieser Gruppe sind 45 Männer (=86,5 %) und nur 7 Frauen (= 13,5 %).

Eine detaillierte Übersicht ermöglicht Schema 4.

Schema 4: Geschlechtsverteilung in den Diagnosegruppen



3.2.2. Altersverteilung

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten differiert in den Diagnosegruppen deutlich:

Die Präcancerosegruppe weist den höchsten Prozentsatz an älteren Personen auf (Median 63,0 Jahre), während die Träger von benignen noxigenen Leukoplakien die jüngste Gruppe stellen (Median 47,1 Jahre).

Dazwischen liegen der nosogene Pool (Median 53,8 Jahre) und die Carcinomfälle (Median 54,5 Jahre).

Bei den benignen Leukoplakien finden sich auch jüngere Patienten — 16 der 177 (9 %) Patienten mit nosogenen bzw. 12 von 115 (10,4 %) Patienten mit noxigenen Leukoplakien waren zum Zeitpunkt der Erfassung jünger als 30 Jahre. Der jüngste Patient der erstgenannten Gruppe ist ein 16-jähriges Mädchen.

Dagegen fehlt diese Altersgruppe völlig bei den malignen bzw. prämaligen Formen: Der jüngste an einer präcancerösen Mundschleimhautleukoplakie erkrankte Patient ist 33 Jahre alt, der jüngste mit einem Oralcarcinom 31 Jahre.

Eine Übersicht bezüglich der genannten Daten bringen Tabelle 5 Und Schema 5:

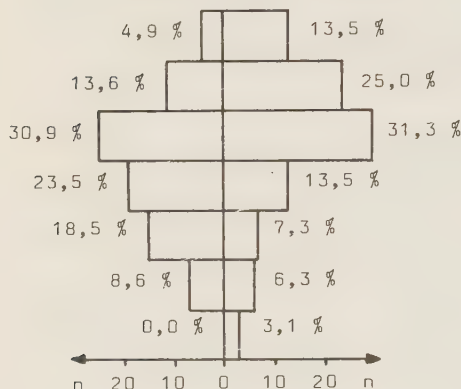
Tabelle 5: Altersverteilung in den Diagnosegruppen
(Angaben in Jahren)

Diagnose- gruppe	Alter:				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabw.
nosogen	51,6	53,8	16	82	14,5
noxigen	46,7	47,1	17	79	13,7
Präcanc.	59,4	63,0	33	77	11,5
Carcinom	54,3	54,5	31	83	12,0

Schema 5: Alters - und Geschlechtsverteilung in den Diagnose-
gruppen

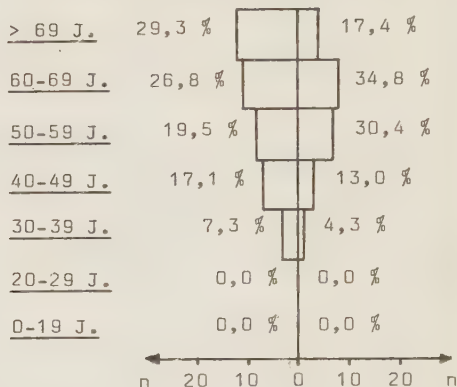
1. NOSOGENE LEUKOPLAKIEN

Männer n = 81 Frauen n = 96
($\hat{=}$ 100 %) ($\hat{=}$ 100 %)



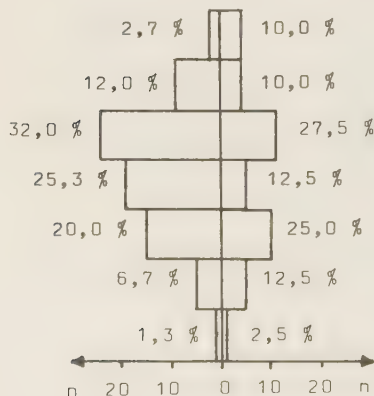
3. PRÄCANC. LEUKOPLAKIEN

Männer n = 41 Frauen n = 23
($\hat{=}$ 100 %) ($\hat{=}$ 100 %)



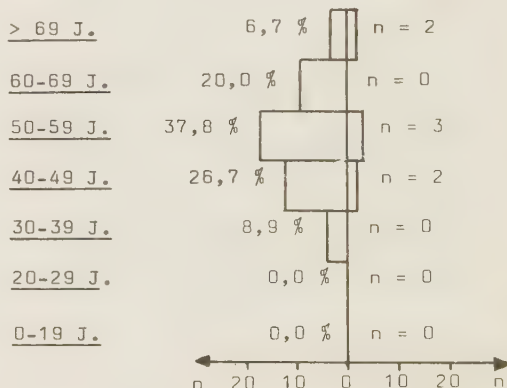
2. NOXIGENE LEUKOPLAKIEN

Männer n = 75 Frauen n = 40
($\hat{=}$ 100 %) ($\hat{=}$ 100 %)



4. MUNDSCHEIMHAUTCARCINOME

Männer n = 45 Frauen n = 7
($\hat{=}$ 100 %) ($\hat{=}$ 100 %)



3.2.3. Alters - und Geschlechterverteilung

Bemerkenswert bei dieser kombinierten Betrachtung von Alter und Geschlecht der verschiedenen Patientenpools ist die Tatsache, daß in der Gruppe der nosogenen Leukoplakien bei Personen mit einem Alter von mehr als 50 Jahren die Frauen überwiegen (Verhältnis Männer : Frauen = 40 : 67), während bei Patienten dieser Klasse, die jünger als 50 Jahre sind, die Männer dominieren (Verhältnis Männer : Frauen = 41 : 29).

Für diesen Effekt kann jedoch zumindest teilweise die Bevölkerungsstruktur unseres Landes verantwortlich sein, da in der Alterspyramide der BRD bekanntlich mit zunehmendem Lebensalter die Frauen zahlenmäßig überwiegen.

Bei allen anderen Diagnosegruppen sind die Männer in sämtlichen Altersklassen stärker vertreten als die Frauen.

Die Werte im einzelnen sind aus Schema 5 ersichtlich.

Zusammenfassung - Alters - und Geschlechterverteilung:

1. Nur bei Patienten mit nosogenen Leukoplakien überwiegen die Frauen; in allen anderen Diagnosegruppen herrschen die Männer vor.
2. Je maligner der Befund, desto höher ist der Anteil der Männer.
3. Die Präcancerosegruppe ist mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 63,0 Jahren die älteste Patientengruppe.
4. Alle Personen mit Mundschleimhaut-Präcancerosen oder -Carcinomen sind älter als 30 Jahre, während die Träger benigner Leukoplakien teilweise sogar jünger als 20 Jahre sind.

3.3. Orale Hefepilzbesiedlung bei Patienten mit Leukoplakien und Carcinomen der Mundschleimhaut

Es gibt 2 Möglichkeiten, eine Pilzbesiedlung bestimmter Mundschleimhautbezirke nachzuweisen:

1. Histologische Untersuchung von Exzisionspräparaten und Sichtbarmachung der Pilzfäden durch die sogenannte PAS-Färbung
2. Gewinnung eines Abstrichs des betreffenden Gebiets, Beimpfung einer Reisagarplatte und anschließende mikroskopische Untersuchung der gewachsenen Kultur

Da in den für diese Studie konzipierten Erhebungsbogen nur die Pilzelemente, die durch einen Abstrich nachgewiesen werden konnten, Eingang fanden, müssen auch die folgenden Ergebnisse unter der Einschränkung gesehen werden, daß eine eventuell später noch vorzunehmende Einbeziehung der Resultate nach Methode 1. das Bild entscheidend verändern könnte.

Die Auswertung nach Verfahren 2. ergibt:

- Bei allen 4 Diagnosegruppen sind größtenteils Vertreter der Gattung *Candida* nachweisbar (vor allem *Candida albicans*, daneben *Candida species*): Tabelle 6

Tabelle 6: Orale Hefepilzbesiedlung in den Diagnosegruppen - Pilzspecies im einzelnen

Befund	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<i>Candida albicans</i>	57	28	21	12
<i>Candida species</i>	13	7	4	6
<i>Torulopsis species</i>	1	2	2	-
andere	4	2	-	-
	<u>75</u>	<u>39</u>	<u>27</u>	<u>18</u>

- Tabelle 6 gibt nur an, wie oft eine bestimmte Pilzklasse in einer Leukoplakie-Kategorie auftritt.
- Um zu erfahren, bei wievielen Personen einer Leukoplakie-gruppe überhaupt ein Pilzbefall mykologisch verifizierbar ist, wird die Variable CAND untersucht: Tabelle 7

<u>Tabelle 7</u> : Anteil der Patienten mit enoralem Hefepilzbefall in den Diagnosegruppen (Angabe der Patientenzahlen)				
Pilzbefall (CAND) vorhanden	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<u>Alter < 50 Jahre</u>	16 (70)	17 (61)	4 (14)	6 (18)
<u>Alter > 50 Jahre</u>	56 (107)	20 (54)	23 (50)	12 (34)
<u>insgesamt</u>	72 (177)	37 (115)	27 (64)	18 (52)
	72 von 177 = 40,7%	37 von 115 = 32,2%	27 von 64 = 42,2%	18 von 52 = 34,6%
Die Zahlen in Klammern geben die <u>Gesamtpatientenzahl</u> (mit und ohne Pilzbefall) der entsprechenden Altersgruppe innerhalb einer Leukoplakie-Kategorie an!				

- 40,7 % (=72 Personen) der nosogenen, 32,2 % (= 37 Personen) der noxigenen und 42,2 % (= 27 Personen) der präcancerösen Klasse weisen also einen Pilzbefall des leukoplakischen Gebiets auf.
- Mit 34,6 % (= 18 Personen) liegt die Nachweisrate bei den Carcinomen erstaunlich niedrig.
- Von den 107 über 50 Jahre alten Patienten mit nosogenen Leukoplakien haben 56 eine orale Pilzbesiedlung, während von den 70 Personen dieser Diagnosegruppe, die jünger als 50 Jahre sind, nur 16 Mundhefenbefall aufweisen.

- Pilze treten also in der nosogenen Gruppe vorwiegend bei Patienten über 50 auf, was möglicherweise auf eine frühere lokale Steroidapplikation, die bei diesen Personen anamnestisch nachweisbar ist, zurückgeführt werden muß.
- In den übrigen Leukoplakieklassen ist ein Pilzbefall bei jungen und alten Patienten etwa gleich häufig vorhanden.

Anmerkung: Ursache für die Diskrepanzen zwischen Tabelle 6 und Tabelle 7 hinsichtlich der Gesamtfallzahlen mit positivem Pilzbefall sind Doppel- oder Mehrfachbefunde.

Beispiel: Im Pool der nosogenen Patienten kommen 37 Personen mit Pilzbefall vor, wobei 2 Probanden mit je 2 bzw. eine Person mit 3 Befunden (insgesamt also 39 Befunde) auftauchen.

Ein Vergleich mit der schleimhautgesunden Kontrollgruppe läßt nur bei Patienten mit nosogenen Leukoplakien einen " auffällig " höheren Pilzbefall erkennen (Werte hierzu siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Orale Hefepilzbesiedlung - Vergleich mit der Kontrollgruppe (" 0 " bedeutet kein Pilzbefall, " 1 " heißt Pilze nachweisbar)

XCAND → (= Pilzbefall bei Kontrolle) CAND↓ (= Pilzbefall bei Patient)		nosogen		noxigen		Präcanc.		Carcinom	
		0	1	0	1	0	1	0	1
0		76	29	66	12	24	13	26	8
	1	49	23	22	15	19	8	14	4
		p=1,5%		p>5%		p>5%		p>5%	

Zusammenfassung — Orale Hefepilzbesiedlung:

1. Die am häufigsten auf oralen Leukoplakien gefundene Mundhefenart ist *Candida albicans*.
2. Die Pilzbefallsraten in den Diagnosegruppen lauten wie folgt:

- nosogene Gruppe	40,7 %
- noxigene Gruppe	32,2 %
- Präcancerosegruppe	42,2 %
- Carcinomgruppe	34,6 %
3. In der nosogenen Gruppe treten Mundhefen vor allem bei Patienten über 50 auf, während in den anderen Leukoplakieklassen alte und junge Patienten etwa gleich oft befallen werden.
4. Beim Vergleich mit den Kontrollpersonen haben nur die Träger nosogener Leukoplakien eine statistisch " auffällig " höhere Pilzbefallsrate.

3.4. Grundkrankheiten von benignen nosogenen Leukoplakien

Nosogene Leukoplakien leiten sich, wie der Name bereits erkennen läßt, von bestimmten Grundkrankheiten her (griechisch: $\eta \nu \acute{o} \sigma \sigma \acute{o} \varsigma$ = die Krankheit).

Die Überwiegende Mehrzahl der benignen nosogenen Leukoplakien erweist sich als Schleimhautläsionen des Lichen ruber (100). Diese These kann auch hier bei 160 von 177 (= 90,4 %) Fällen bestätigt werden.

Die verschiedenen Erscheinungsformen des Lichen ruber —

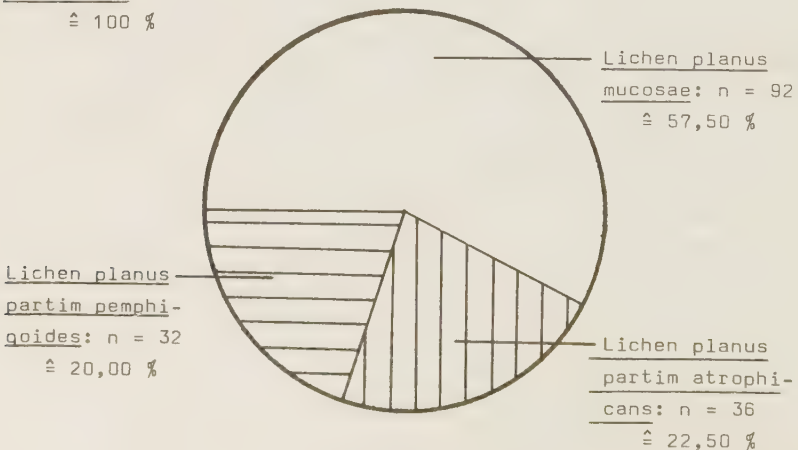
1. Lichen planus mucosae (streifig weißer Belag mit intakter Oberfläche)
2. Lichen planus partim pemphigoides (mit erosiven Anteilen)
3. Lichen planus partim atrophicans (abgeheilte Lichen planus partim pemphigoides mit narbig-atrophischen Anteilen)

sind dabei wie folgt vertreten: Schema 6

Schema 6: Grundkrankheiten der nosogenen Leukoplakien — Lichen ruber planus

Alle Fälle: $n = 160$

$\hat{=} 100 \%$



17 Personen haben eine vom Lichen ruber verschiedene Grundkrankheit: Tabelle 9

Tabelle 9: Grundkrankheiten der nosogenen Leukoplakien

Grundkrankheit:	Fallzahl:
Lupus erythematodes	3
Viruspapillom	3
Verruca vulgaris	2
Glossitis rhombica mediana	2
Gingivitis desquamativa	1
Pemphigus vulgaris	1
Weißer Schleimhautnaevus	1
Spezifisches Infiltrat bei Immunocytom	1
Schleimgranulom	1
Schleimhautfibrom	1
Grundkrankheit nicht zu ermitteln	1

Zusammenfassung — Grundkrankheiten der nosogenen Leukoplakien:

1. 160 der 177 Fälle mit nosogenen Leukoplakien lassen sich auf eine Form des Lichen ruber zurückführen:
 - Lichen planus mucosae n = 92
 - Lichen planus partim atrophicans n = 36
 - Lichen planus partim pemphigoides n = 32
2. Andere Grundkrankheiten sind nur bei 17 Personen nachzuweisen.

3.5. Einteilung und Ätiologie der präcancerösen Mundschleimhautleukoplakien

Bei präcancerösen Leukoplakien hat sich die Einteilung in Dysplasiegrade, die die Ausdehnung der Dysplasiezone in der Epidermis angeben, bewährt (36,104,105,258):

Dysplasiegrad 1: kleine, herdförmige Dysplasie der unteren Epithellagen

Dysplasiegrad 2: größere, bandförmige Dysplasie; meist ebenfalls auf die unteren Epithellagen begrenzt

Dysplasiegrad 3: Dysplasie erstreckt sich über die gesamte Epithelbreite; Zellkernpolymorphien und oberflächliche Hyperkeratosen treten auf.
Ist zudem die Epithelschichtung aufgehoben, sprechen wir von einem Carcinoma in situ (2,28,35,123,135,222,258,260)

Im vorliegenden Patientengut mit präcancerösen Läsionen der Mundschleimhaut ist der Dysplasiegrad 1, also die Präcancerose in ihrer geringsten Ausprägung, am häufigsten anzutreffen: 49 der 64 Patienten zeigen diese erste Form einer malignen Entartung.

11 Personen weisen Präcancerosen vom Dysplasiegrad 2 auf, nur bei 4 Probanden kann die unmittelbare Vorstufe eines Carcinoms, Dysplasiegrad 3, diagnostiziert werden.

Präcanceröse Leukoplakien entwickeln sich - mit wenigen Ausnahmen, z.B. Morbus Bowen (2,75,76,79,101,195,199,208,209, 216,223,265) - nicht von Anfang an als solche, sondern entstehen über mehr oder weniger lange Zeiträume aus primär benignen nosogenen oder noxischen Leukoplakien.

In dem hier untersuchten Patientenpool überwiegen mit 48 Personen (von 64 Präcancerosen) eindeutig die prämaligen Läsionen, die auf der Basis einer noxischen Leukoplakie entstanden, was mit den Angaben anderer Autoren übereinstimmt (213).

Bei 2 Patienten ist retrospektiv der zugrunde liegende Leukoplakietyp nicht mehr feststellbar.

Die Präcancerosen der restlichen 14 Fälle entwickelten sich aus nosogenen Leukoplakien.

In dieser Gruppe kommen unterschiedliche Grundkrankheiten vor:

Lichen planus mucosae	n = 8
Lichen planus partim atrophicans	n = 2
Lichen planus partim pemphigoides	n = 3
Lupus erythematodes	n = 1

Nosogene Präcancerosen finden sich gleich häufig in den oberen wie in den unteren Teilen der Mundhöhle (7 : 7), wogegen noxigene Präcancerosen eindeutig die unteren Partien bevorzugen (11 : 31).

Anmerkung: Das Rauchverhalten der Präcancerosegruppe ist ausführlich im Kapitel " Inhalationsnoxen " (3.7.1.) dargestellt.

Für spätere Untersuchungen erscheint es uns sinnvoll, sich auf noxigene Präcancerosen zu beschränken. Dies führt zur Bildung einer homogenen Gruppe von Läsionen gleicher Genese, über die klinisch relevantere Schlußfolgerungen bezüglich ätiologischer Faktoren gezogen werden können.

Tabelle 10: Gliederung der Präcancerosegruppe nach Dysplasiegraden

1. Dysplasiegrad und Geschlecht (Dys = Dysplasiegrad):

Geschlecht	Dys 1	Dys 2	Dys 3	Summe
Männer	32	7	2	41
Frauen	$\frac{17}{49}$	$\frac{4}{11}$	$\frac{2}{4}$	$\frac{23}{64}$

2. Dysplasiegrad und Lage der histologisch gesicherten Präcanc.

Lage	Dys 1	Dys 2	Dys 3	Summe
" unten "(siehe 3.6.)	27	8	3	38
" oben "(siehe 3.6.)	17	2	1	20
" unten " + " oben "	$\frac{5}{49}$	$\frac{1}{11}$	$\frac{-}{4}$	$\frac{6}{64}$

Tabelle 11: Gliederung der Präcancerosegruppe nach Grundkrankheiten (Gr. = Grundkrankheit)

1. Grundkrankheit und Geschlecht

Geschlecht	Gr. nosogen	Gr. noxigen	Ursache unbekannt	Summe
Männer	7	32	2	41
Frauen	$\frac{7}{14}$	$\frac{16}{48}$	$\frac{-}{2}$	$\frac{23}{64}$

2. Grundkrankheit und Lage der histologisch gesicherten Präcanc.

Lage	Gr. nosogen	Gr. noxigen	Ursache unbekannt	Summe
" unten " (siehe 3.6.)	7	31	-	38
" oben " (siehe 3.6.)	7	11	2	20
" unten " + " oben "	$\frac{-}{14}$	$\frac{6}{48}$	$\frac{-}{2}$	$\frac{6}{64}$

3. Grundkrankheit und Dysplasiegrad

Dysplasiegrad	Gr. nosogen	Gr. noxigen	Ursache unbekannt	Summe
Dys 1	13	34	2	49
Dys 2	1	10	-	11
Dys 3	$\frac{-}{14}$	$\frac{4}{48}$	$\frac{-}{2}$	$\frac{4}{64}$

Zusammenfassung — Präcancerosegruppe:

1. Von den 64 Personen mit präcancerösen Mundschleimhautleukoplakien weisen 49 nurgeringgradige Dysplasien auf, die in der Regel nur durch eine histologische Untersuchung zu erkennen sind.
2. Der Großteil der Präcancerosen entsteht durch exogene Noxen (n = 48) und bevorzugt die untere Mundhöhle.
3. Nur 14 Fälle gehen auf nosogene Leukoplakien zurück; hier sind " oben " und " unten " gelegene Mundschleimhautareale gleich oft befallen.

3.6. Lokalisationen der Leukoplakien in der Mundhöhle

Bei der Zählung der Leukoplakien und der Registrierung ihrer Lokalisationen werden sämtliche bei einem Patienten auftretenden Läsionen berücksichtigt. Falls eine Leukoplakie histologisch untersucht worden ist, hat die hieraus ermittelte Diagnose Vorrang vor der vom Kliniker getroffenen Einordnung.

Zur eindeutigen Bezeichnung der Lage in der Mundhöhle bekommt jede Lokalisation im Erhebungsbogen eine zweistellige Ziffer zugeordnet, welche folgende Bedeutung hat:

1. Im oberen Teil der Mund-
höhle gelegen:

- 21 harter Gaumen
- 22 weicher Gaumen
- 24 retromolar
- 31 Gingiva oben
- 33 Alveolarkamm oben
- 41 Wange vorn
- 42 Wange hinten
- 43 retrokommissural
- 51 Oberlippe-Schleimh.

2. Im unteren Teil der
Mundhöhle gelegen:

- 23 Mundboden
- 32 Gingiva unten
- 34 Alveolarkamm unten
- 53 Unterlippe-Schleimh.
- 61 Zungenrand
- 62 Zungengrund
- 63 Zungenunterseite
- 64 Zungenmitte
- 65 Zungenspitze

Insgesamt finden sich 1454 Lokalisationen, die sich wie folgt auf die Diagnosegruppen verteilen: Tabelle 12

Tabelle 12: Verteilung der Lokalisationen auf obere und untere Mundhöhle

Lage	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
oben	582=75,4%	361=75,5%	51=47,7%	32=33,0%
unten	190=24,6%	117=24,5%	56=52,3%	65=67,0%
Summe	772=100%	478=100%	107=100%	97=100%

Weitere 78 im Bereich des Lippenrots gelegene Läsionen tauchen

in dieser Tabelle nicht auf, da es sich hier um aktinische Prozesse handelt, die ätiologisch anderer Natur sind.

Tabelle 12 zeigt deutlich, daß der größte Teil der benignen Leukoplakien (75,4 % der nosogenen bzw. 75,5 % der noxigenen) im Bereich der oberen Mundhöhle liegt, während bei malignen und prä-malignen Formen die unteren Teile der Mundhöhle bevorzugt werden (Mundhöhlencarcinome: 67,0 % / Präcancerosen 52,3 %).

Auch der häufige Befund, daß benigne Leukoplakien oft größere Areale der Mundhöhle befallen, im Gegensatz zu den Carcinomen, welche meist nur an einer Lokalisation vorliegen, kommt durch

Tabelle 12 zum Ausdruck:

Obwohl nur 177 Patienten in die Diagnosegruppe der benignen nosogenen Leukoplakien eingestuft werden können, liegen im Gesamtpatientengut 772 Lokalisationen dieser Klassifizierung vor. Die Zahl der Lageangaben von benignen Leukoplakien ist also fast 4,5 mal so groß wie die Zahl der Patienten mit dieser Diagnose. Bei den Carcinomen ergibt sich dagegen ein Verhältnis von 52:97 = 1:1,87. Die Untersuchung der Variablen W3, die die Zahl der Leukoplakien (nicht der Lokalisationen - beachte den Unterschied zwischen Leukoplakie und Lokalisation: eine Leukoplakie kann mehrere Lokalisationen umfassen!) bei jedem Patienten angibt, bestätigt dieses Ergebnis:

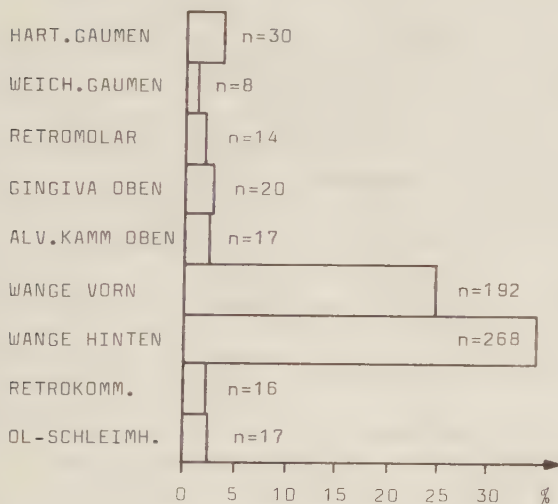
<u>Patientengruppe:</u>	<u>Anzahl der Leukoplakien:</u>
nosogen (n = 177)	496
noxigen (n = 115)	302
Präcanc. (n = 64)	156
Carcinom (n = 52)	82

Allerdings werden bei dieser Methode alle bei einem Patienten vorkommenden Leukoplakien seiner Diagnosegruppe zugeordnet, was unter Umständen zu Fehlern führen kann (vergleiche Diskussion 4.6.).

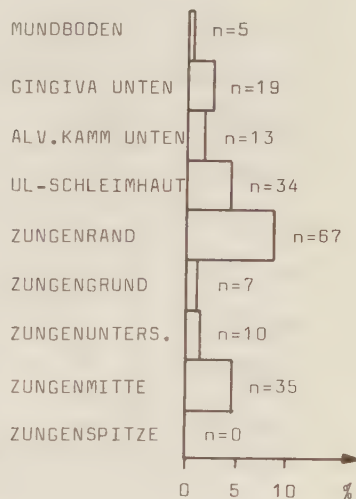
Den hohen Anteil unten gelegener Lokalisationen wie Mundboden und Zunge bei den carcinomatösen bzw. präcancerösen Leukoplakien veranschaulichen die Schemata 7 bis 10.

Schema 7: Lokalisationen der nosogenen Leukoplakien $n = 772 = 100\%$

OBERE MUNDHÖHLE:

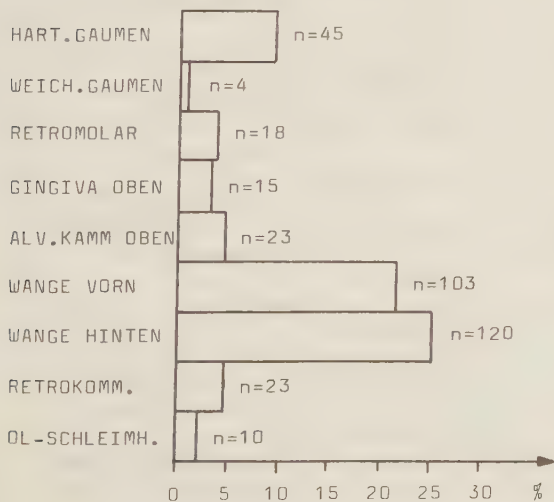


UNTERE MUNDHÖHLE:

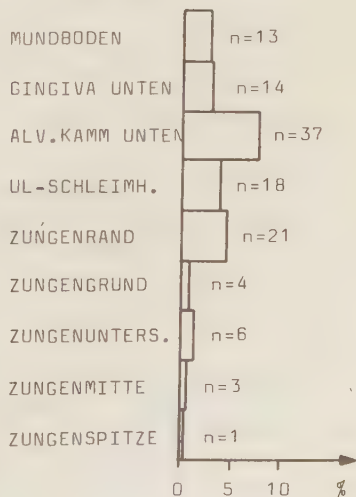


Schema 8: Lokalisationen der noxigenen Leukoplakien $n = 478 = 100\%$

OBERE MUNDHÖHLE:



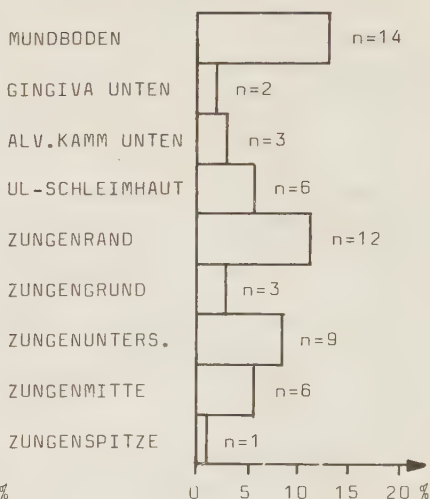
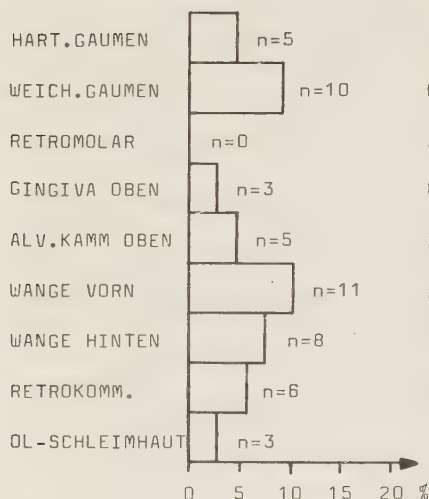
UNTERE MUNDHÖHLE:



Schema 9: Lokalisationen der präcanc. Leukoplakien n = 107 = 100 %

OBERE MUNDHÖHLE:

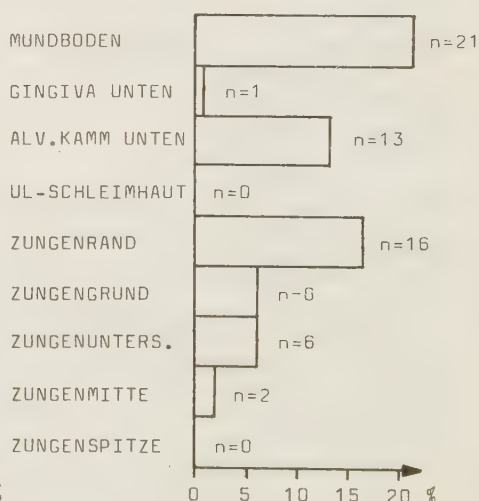
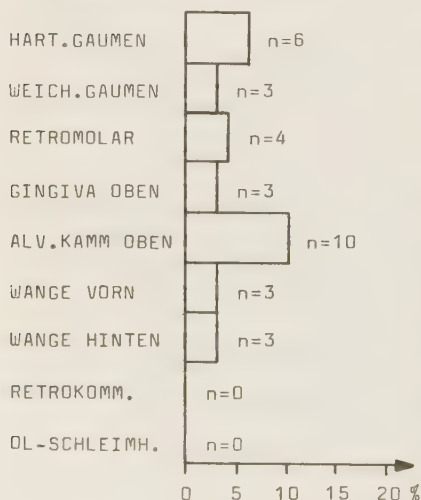
UNTERE MUNDHÖHLE:



Schema 10: Lokalisationen der oralen Carcinome n = 97 = 100 %

OBERE MUNDHÖHLE:

UNTERE MUNDHÖHLE:



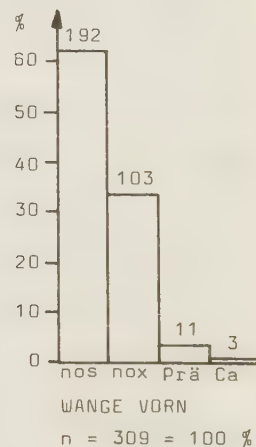
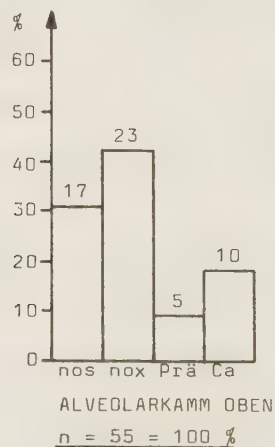
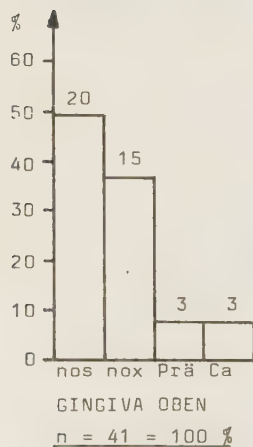
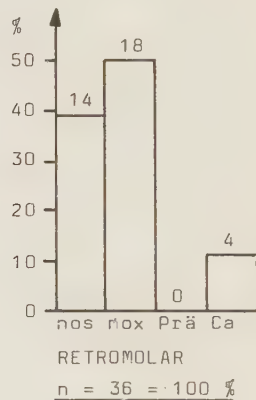
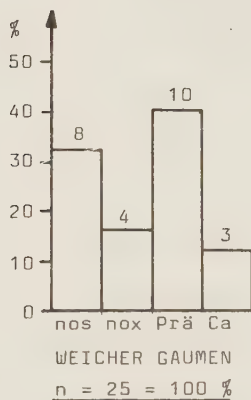
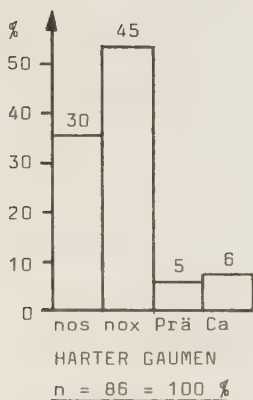
Bei den benignen Formen dominiert die Lokalisation " Wange ". Eine Erklärung für diesen Befund liefert das bevorzugte Auftreten der oralen Manifestation des Lichen ruber an dieser Stelle.

Wertvolle Hilfe für die klinische Diagnostik bieten Aussagen darüber, wie hoch bei sämtlichen an einer Lokalisation vorkommenden Leukoplakien der Anteil der benignen bzw. malignen Formen ist. Auskunft über die Verhältnisse im hier betrachteten Patientengut geben Schema 11 und Schema 12 (Es muß jedoch einschränkend bemerkt werden, daß hier die ungleiche Anzahl von Läsionen in den Diagnosegruppen mit eingeht.).

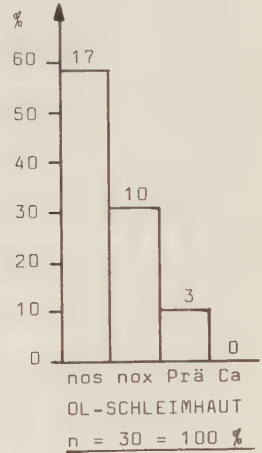
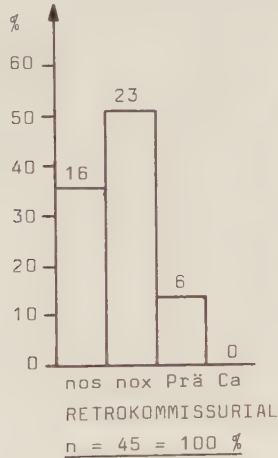
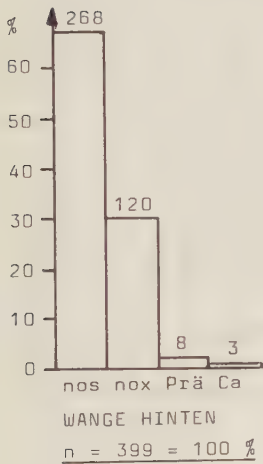
Aus Schema 11 und Schema 12 läßt sich entnehmen:

1. Lokalisationen, an denen vorwiegend benigne Leukoplakien vorkommen, sind:
Harter Gaumen, Retromolarbereich, Gingiva oben und unten, Wange vorn, hinten und retrokommissural, Zungenmitte, Zungenrand (erstaunlicherweise überwiegen auch hier die benignen Läsionen!), Ober- und Unterlippenschleimhaut, Alveolarkamm oben und unten (zu erwähnen ist, daß hier dennoch ein relativ hoher Prozentsatz an Carcinomen vorliegt: Alveolarkamm oben - 10 von 55 / Alveolarkamm unten - 13 von 66 Leukoplakien).
2. Lokalisationen, bei denen benigne und maligne Affektionen etwa gleich häufig vorkommen:
(in Klammern ist das Verhältnis benigne : maligne Leukoplakien angegeben)
weicher Gaumen (12 : 13) , Zungengrund (11 : 9)
Zungenunterseite (16 : 15) , Zungenspitze (1 : 1)
(die Zungenspitze ist allerdings sehr selten befallen)
3. Lokalisationen, bei denen die malignen Leukoplakien deutlich überwiegen:
Mundboden (18 : 35), d. h. konkret: 2 von 3 am Mundboden gelegenen Leukoplakien sind Präcancerosen oder bereits ein Carcinom.

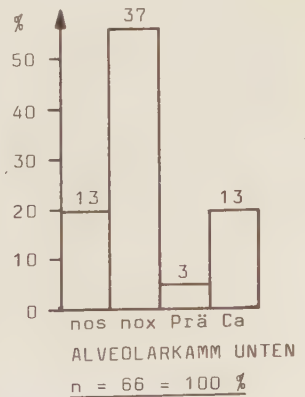
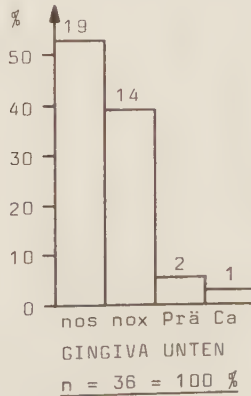
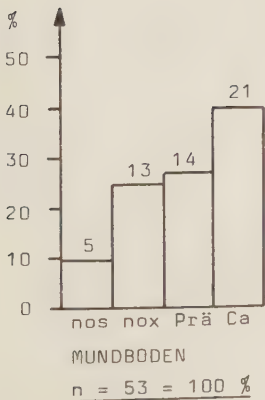
Schema 11: Lokalisationen der Leukoplakien — obere Mundhöhle
(Sämtliche Leukoplakien an einer Lokalisation $\hat{=}$ 100 %;
die Angaben beziehen sich auf die Fallzahlen)



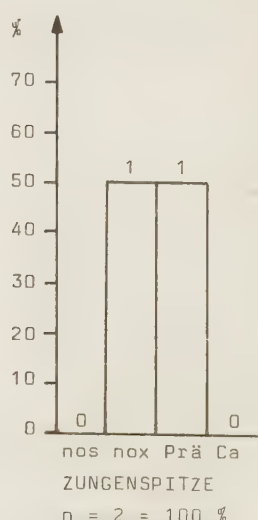
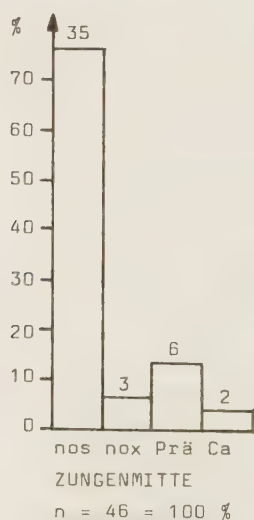
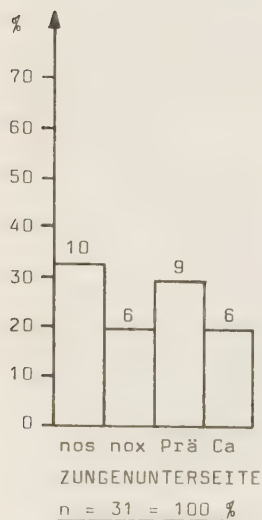
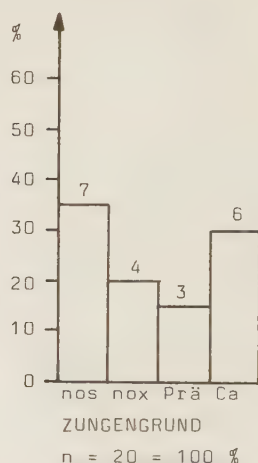
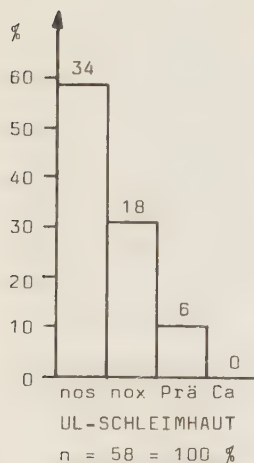
Schema 11: Lokalisation der Leukoplakien — obere Mundhöhle
(Fortsetzung)



Schema 12: Lokalisationen der Leukoplakien — untere Mundhöhle
(Sämtliche Leukoplakien an einer Lokalisation $\hat{=}$ 100 %;
die Angaben beziehen sich auf die Fallzahlen)



Schema 12: Lokalisationen der Leukoplakien – untere Mundhöhle
(Fortsetzung)



Zusammenfassung - Lokalisationen der Leukoplakien:

1. 75 % der benignen Leukoplakien liegen in der oberen Mundhöhle (Wange inbegriffen); Präcancerosen und Carcinome dagegen manifestieren sich meist in den unteren Bereichen des Cavum oris (Präcancerosen: 52,3 % / Carcinome: 67,0 %).
2. Bei den benignen Leukoplakieformen ist die Wange die bevorzugte Lokalisation.
3. Leukoplakien an Zungenunterseite, Zungengrund, weichem Gaumen und vor allem am Mundboden sind besonders präcancerose- bzw. carcinomverdächtig.
4. Benigne Leukoplakien befallen meist größere Abschnitte der Mundschleimhaut; maligne Läsionen sind in der Regel kleinflächig.

Also gilt: Je kleiner die Leukoplakie desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Cancerisierung.

3.7. Inhalationsnoxen

3.7.1. Tabakwaren

3.7.1.1. Anteil der Raucher in den einzelnen Diagnosegruppen

Als Raucher werden alle Personen bezeichnet, die bei der Erstuntersuchung die Frage " Raucher oder früher Raucher " (=Variable T1) mit " ja " beantworteten. Dabei ist also nicht maßgebend, ob der Proband zu diesem Zeitpunkt noch rauchte, sondern ob er irgendwann im bisherigen Leben schon einmal Tabakwaren konsumiert hat (ohne Berücksichtigung der Inhalationsgewohnheiten).

Die Gruppe der Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien beinhaltet als einzige mehr Nichtraucher als Raucher (Raucher: 79 von 177 = 44,9 %).

In den restlichen 3 Diagnosesparten ist der Prozentsatz der Raucher weit größer:

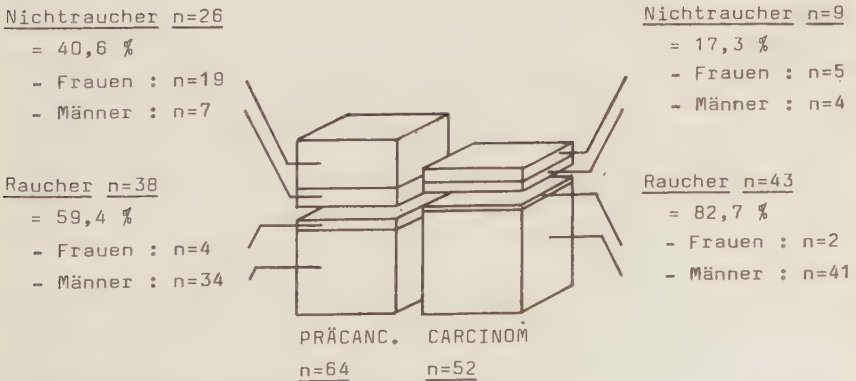
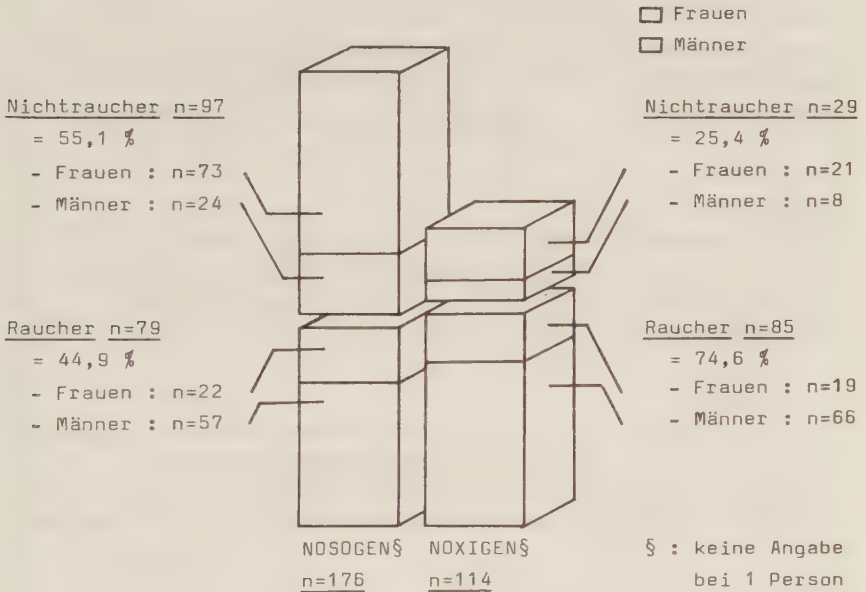
- benigne noxigene Leukoplakien: 85 Raucher von 115 Patienten = 74,6 %
- präcanceröse Leukoplakien : 38 Raucher von 64 Patienten = 59,4 %
- Carcinome : 43 Raucher von 52 Patienten = 82,7 %

Bei 2 Patienten (je eine Person aus dem nosogenen und dem noxigenen Pool) liegen zum Rauchverhalten keine Angaben vor.

Die Geschlechtsverteilung bei Rauchern bzw. Nichtrauchern ist in Schema 13 dargestellt.

In jeder Diagnosegruppe rauchen mehr Männer als Frauen. Diese Tendenz nimmt von der nosogenen zur Carcinom-Gruppe deutlich zu.

Schema 13: Anteil von Rauchern und Nichtrauchern in den Diagnosegruppen und ihre Geschlechtsverteilung



Der Anteil der Raucher in der Präcancerosegruppe und ihren Untergruppen ist aus Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Raucher der Präcancerosegruppe

1. Gliederung der Präcancerosegruppe nach Dysplasiegraden:

Dysplasiegrad	Fallzahl	davon Raucher
Dys 1	49	31
Dys 2	11	5
Dys 3	4	2

2. Gliederung der Präcancerosegruppe nach Grundkrankheiten:

Grundkrankheit	Fallzahl	davon Raucher
nosogen	14	7
noxigen	48	29
unbekannt	2	2

3. Raucher in der Gruppe der nosogenen Präcancerosen:

nosogene Präcancerose	Fallzahl	davon Raucher
Lichen pl. muc.	8	5
Lichen pl. part. atr.	2	1
Lichen pl. part. pem.	3	1
Lupus erythematodes	1	-

Zusammenfassung - Anteil der Raucher in den Diagnosegruppen:

1. In der nosogenen Gruppe überwiegen mit 55,1 % die Nicht-raucher. Alle anderen Leukoplakie-Kategorien enthalten mehr Raucher als Nichtraucher:

- noxigene Leukoplakien : 74,6 %
- präcanceröse Leukoplakien : 59,4 %
- Carcinome : 82,7 %

2. Bei den Rauchern jeder Diagnosegruppe dominieren die Männer. Ihr Prozentsatz steigt von den benignen zu den malignen Formen an.

3.7.1.2. Rauchverhalten der Raucher in den Diagnosegruppen

Berücksichtigt werden hierbei nur die Raucher jeder Patienten-
gruppe.

In Schema 14 sind die Angaben der Patienten zu den von ihnen
benutzten Rauchmedien dargestellt:

- Die Filterzigarette wird in allen 4 Diagnosegruppen bevor-
zugt.
- Bei den benignen Leukoplakieformen ist der Anteil der Fil-
terzigarettenraucher jedoch größer als bei prämaligen
(Präcancerosegruppe) und malignen (Carcinomgruppe) Mund-
schleimhautläsionen.
- Als Raucher von Zigaretten mit Filter gilt jede Person,
die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Rauchverhalten
" jetzt " = Variablen T3 bis T6) oder früher (Rauchverhal-
ten " früher " = Variablen T9 bis T12) Filterzigaretten ge-
raucht hat.
- Eine analoge Auswertung der übrigen Rauchmedien ergibt,
daß die Raucher der Präcancerose- und Carcinom-Gruppe
einen verstärkten Trend zu " härteren " Tabakwaren wie
Zigaretten ohne Filter, Zigarren oder Pfeifen zeigen:
Schema 14.

Anmerkung: Da viele Raucher nicht nur ein Rauchmedium benutzen,
erscheinen sie in dieser Statistik natürlich mehr-
fach. Die Summe der für jede Diagnosegruppe angege-
benen Prozentzahlen überschreitet daher die 100 %-
Marke (siehe Schema 14).

Zusammenfassung - Rauchverhalten der Raucher:

1. In allen 4 Diagnosegruppen ist die Filterzigarette das
bevorzugte Rauchmedium; allerdings weisen die Träger be-
nigner Leukoplakien einen höheren Prozentsatz an Filter-
zigarettenrauchern auf als Präcancerose- und Carcinomfälle.
2. Letztere lassen, verglichen mit Patienten mit benignen
Leukoplakien, einen Mehrkonsum an " härteren " Tabakwaren
(Zigaretten ohne Filter, Zigarren, Pfeifen) erkennen
(Aber: kleine Fallzahlen!).

Schema 14: Angaben über das Rauchverhalten der Patienten —
Verglichen wird der Anteil der Raucher, die ein bestimmtes Rauchmedium benutzen, an der Gesamtheit aller Raucher jeder Diagnosegruppe

1. Raucher von Zigaret-

ten mit Filter:

Für alle Diagramme

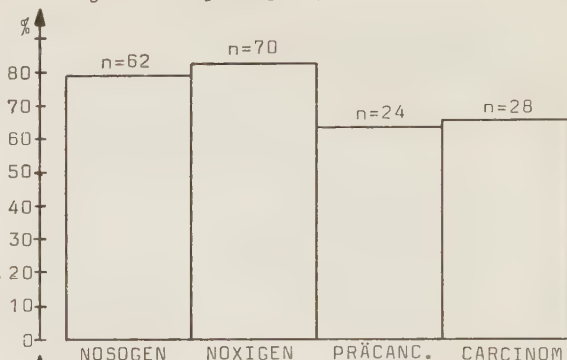
gilt: Raucher in:

-nosog.Gr.:n=79=100%

-noxig.Gr.:n=85=100%

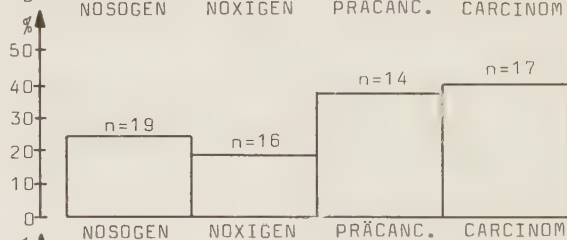
-Präcanc.Gr.:n=38=100%

-Carcinom-Gr.:n=43=100%

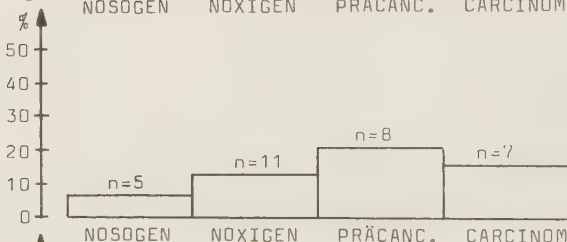


2. Raucher von Zigaret-

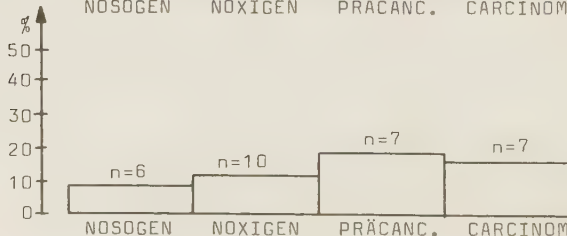
ten ohne Filter:



3. Zigarrenraucher:



4. Pfeifenraucher:



3.7.1.3. Maximale Tagesrauchmenge (Z_{AEMAX})

Ziel dieser Untersuchung ist es, Aussagen über den größten in einem beliebigen Lebensabschnitt eines Patienten vorkommenden täglichen Tabakkonsum zu ermöglichen und diesbezügliche Unterschiede in den 4 Leukoplakiekategorien darzustellen.

Dazu wird die maximale Tagesrauchmenge für jeden Raucher ermittelt und in Filterzigarettenäquivalenten angegeben:

1 Zigarette ohne Filter	≙ 2 Filterzigaretten
1 Zigarre	≙ 5 Filterzigaretten
1 Pfeife	≙ 5 Filterzigaretten

3.7.1.3.1. Einteilung in Klassen

Um die Patienten der verschiedenen Leukoplakiegruppen hinsichtlich ihrer maximalen Tagesrauchmenge vergleichbar zu machen, teilen wir diese in Schema 15 in oben offene Zehnerklassen ein.

In allen 4 Diagnosegruppen treten vereinzelt sehr hohe Werte auf (>60 Zigarettenäquivalente pro Tag).

Bei Präcancerose- und Carcinompatienten fehlt jedoch das niedrigste Intervall völlig, d.h. es gibt hier keinen einzigen Raucher, bei dem die maximale Tagesrauchmenge unter 10 Zigarettenäquivalenten liegt: Schema 15

3.7.1.3.2. Mittelwerte

Die Mittelwerte der maximalen Tagesrauchmenge steigen sowohl bei Betrachtung aller Raucher als auch bei Beschränkung auf männliche bzw. weibliche Raucher von den benignen zu den malignen Leukoplakieformen an: Tabelle 14

Schema 15: Maximale Tagesrauchmenge in Zigarettenäquivalenten – nur Raucher

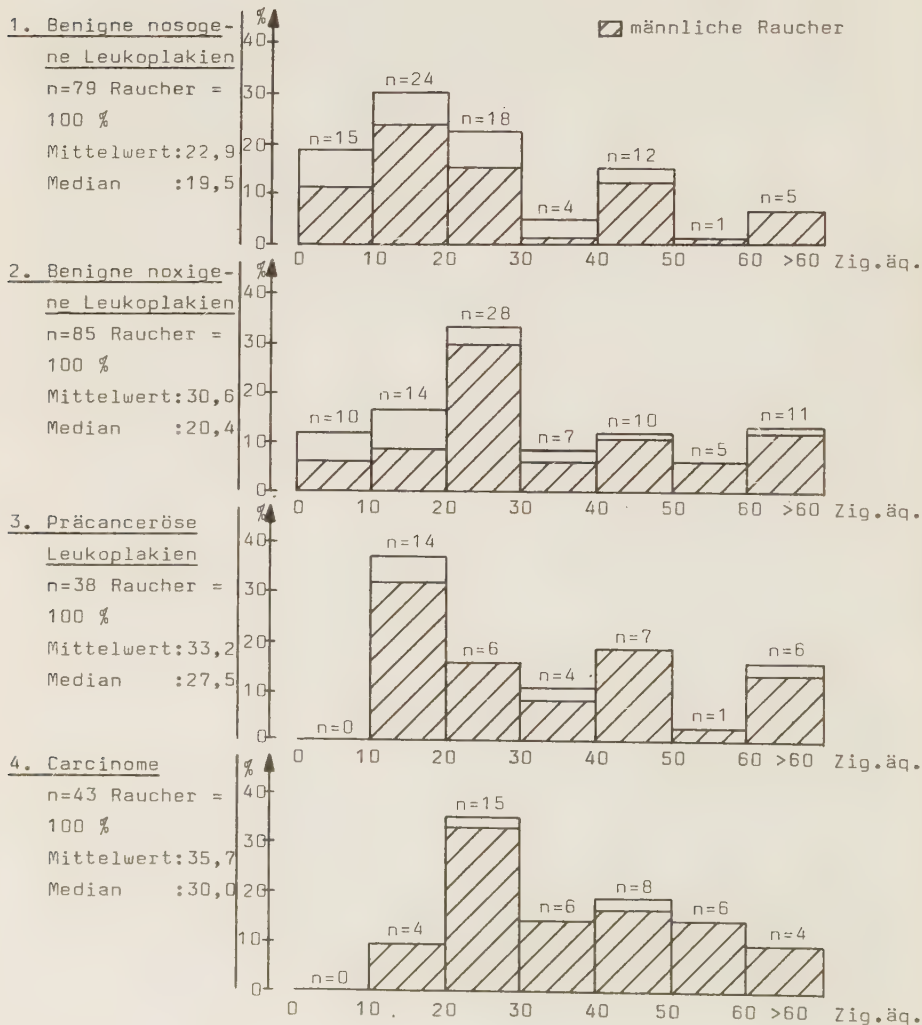


Tabelle 14: Maximale Tagesrauchmenge (ZAEMAX) –
Mittelwerte und Standardabweichungen – nur Raucher
Angaben in Zigarettenäquivalenten

	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<u>1.weibl.Raucher</u>	n=22	n=19	n=4	n=2
Mittelwert	17,5	18,6	29,3	32,5
Standardabw.	± 11,2	± 17,8	± 22,0	± 10,6
<u>2.männl.Raucher</u>	n=57	n=66	n=34	n=41
Mittelwert	25,0	34,0	33,6	35,9
Standardabw.	± 23,2	± 25,9	± 25,7	± 22,0
<u>3.alle Raucher</u>	n=79	n=85	n=38	n=43
Mittelwert	22,9	30,6	33,2	35,7
Standardabw.	± 20,8	± 25,1	± 25,1	± 21,6

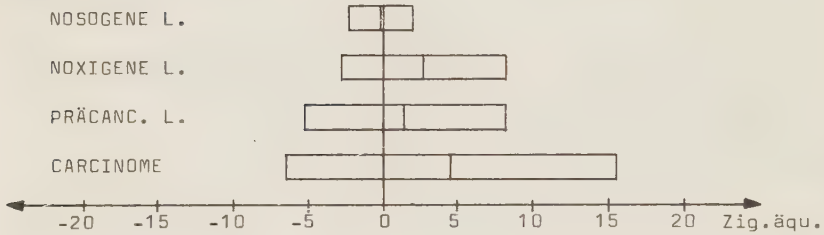
3.7.1.3.3. Paardifferenzen

Während die Mittelwerte und die Einteilung in Klassen die gruppenspezifischen Altersunterschiede (Präcancerosepatienten sind im Durchschnitt wesentlich älter als die Patienten der anderen Diagnosegruppen und müßten schon deshalb länger und mehr als diese rauchen.) unberücksichtigt lassen, ermöglicht die Darstellung der Paardifferenzen eine Eliminierung dieses Faktors, da Patient und Kontrollperson "gematcht", d.h. alters- und geschlechtsäquivalent sind (siehe 2.4.3.).

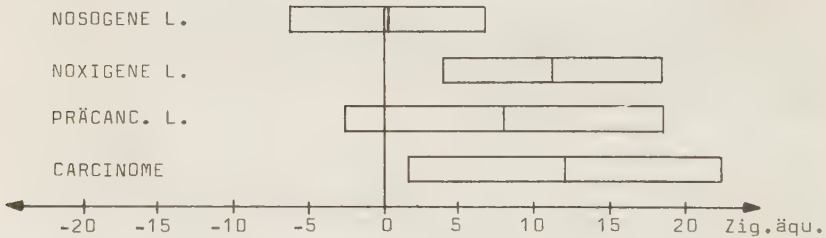
Um die Patientenpools mit ihren Kontrollpersonen vergleichen zu können, stellen wir die Mittelwerte der Differenzvariablen DZAEMAX (= maximale Tagesrauchmenge des Patienten {ZAEMAX} - maximale Tagesrauchmenge der Kontrollperson {XZAEMAX}) mit dem zugehörigen Vertrauensbereich graphisch dar (siehe 2.4.7.7.3.): Schema 16
Zahlen dazu siehe ANHANG 2.

Schema 16: Paardifferenzen der maximalen Tagesrauchmenge –
Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenz-
variablen DZAEMAX

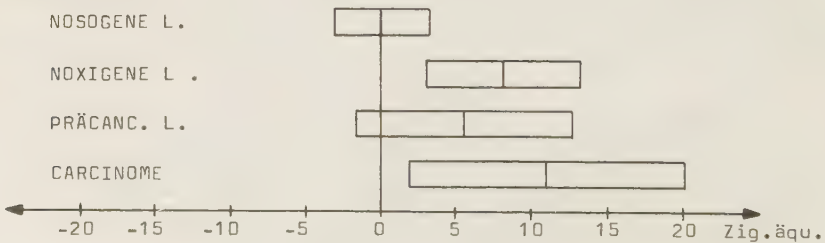
1. FRAUEN:



2. MÄNNER:



3. ALLE FÄLLE:



Bei dieser Methode müssen natürlich alle Patienten einer Gruppe (Raucher und Nichtraucher) in die Betrachtung eingehen, im Gegensatz zu 3.7.1.3.1. und 3.7.1.3.2., wo nur die Raucher Berücksichtigung finden.

" Auffällige " Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe ergeben sich bei den Carcinomen und dem noxigenen Formenkreis. Hier ist die maximale Tagesrauchmenge der Patienten deutlich größer (8 bis 11 Zigarettenäquivalente mehr pro Tag). Die Personen mit präcancerösen Leukoplakien haben zwar im Mittel ebenfalls ein höheres ZAEMAX als die zugehörige Kontrollgruppe; von statistischer Auffälligkeit oder gar Signifikanz kann hier jedoch nicht gesprochen werden (Wie schon erwähnt, ist der Ausdruck " Signifikanz " bei dieser Untersuchung strenggenommen überhaupt nicht anwendbar, da keine kontrollierte Studie mit genauer Vorgabe der pro Patient zu untersuchenden Parameter, sondern eine empirische Studie vorliegt.).

Bei den nosogenen Leukoplakien ist auch bezüglich des Mittelwerts der Differenzvariablen kein Unterschied zur Kontrollgruppe feststellbar.

Beschränkt man sich auf männliche Raucher, so ergibt sich dasselbe Bild mit dem Unterschied, daß hier die maximale Tagesrauchmenge (ZAEMAX) bei allen 4 Gruppen gegenüber den Werten von ZAEMAX bei allen Fällen (Männer und Frauen) leicht erhöht ist, so daß sich die Mittelwerte der Differenzvariablen nach rechts verschieben.

Bei den weiblichen Rauchern tritt in keiner der 4 Diagnosegruppen ein auffälliger Unterschied bezüglich der Tageshöchstmenge zwischen Patienten und Kontrollgruppe auf.

Zusammenfassung - maximale Tagesrauchmenge der Raucher:

1. Patienten mit noxigenen Leukoplakien und Carcinomen rauchen pro Tag " auffällig " mehr als ihre Vergleichspersonen.
2. Die nosogene Gruppe und die Patienten mit präcancerösen Leukoplakien unterscheiden sich nicht von ihren Kontrollpersonen.
3. Die weiblichen Raucher aller 4 Diagnosegruppen rauchen pro Tag etwa genausoviel wie ihre Kontrollen.

3.7.1.4. Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben (ZAE_L),
Rauchmenge im letzten Jahr (ZM₁),
Rauchmenge in den letzten 5 Jahren (ZM₅)

3.7.1.4.1. Einteilung in Klassen
.....

ZAE_L, die Gesamtrauchmenge im Leben, errechnet sich aus der Summe von Rauchmenge früher und Rauchmenge zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (siehe 2.4.7.7.2.).

Schema 17 zeigt die in Klassen zu je 250 000 Zigarettenäquivalenten eingeteilte Gesamtrauchmenge (ZAE_L) in den 4 Leukoplakiekategorien:

Bei der Mehrzahl der Patienten mit benignen nosogenen oder noxiogenen Leukoplakien ist die Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben kleiner als 250 000 Zigarettenäquivalente.

Der Anteil der starken Raucher nimmt bei Präcancerose- und Carcinompatienten zu: Nur jeweils 16 von 38 (Präcancerosegruppe) bzw. 16 von 43 Rauchern (Carcinomgruppe) überschreiten die 250 000-Zigarettenäquivalentengrenze nicht.

Zum besseren Verständnis ein Beispiel:

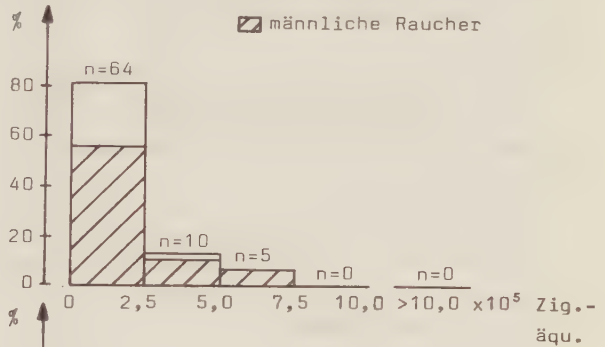
100 000 Zigarettenäquivalente entsprechen 5 000 Schachteln Zigaretten; diese Menge ist gleichbedeutend mit dem Verbrauch einer Schachtel Zigaretten mit Filter täglich über 13,7 Jahre!

Schema 17: Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben (ZÄEL)
in Zigarettenäquivalenten - nur Raucher

1. Benigne nosogene

Leukoplakien

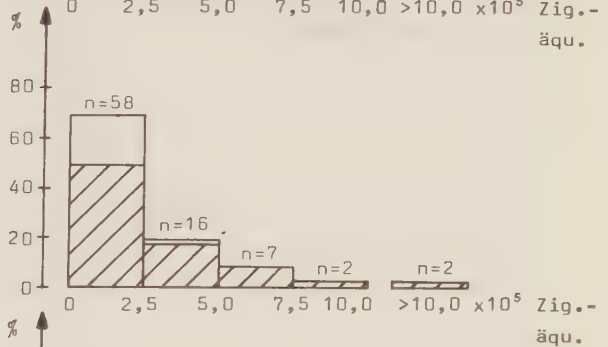
n=79 Raucher = 100 %



2. Benigne noxigene

Leukoplakien

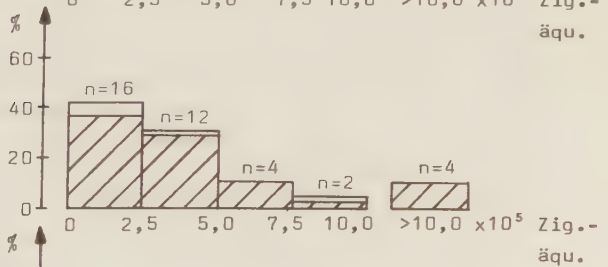
n=85 Raucher = 100 %



3. Präcanceröse

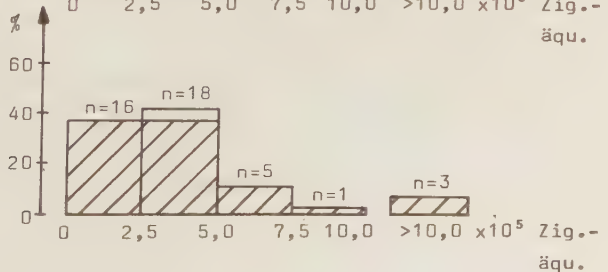
Leukoplakien

n=38 Raucher = 100 %



4. Carcinome

n=43 Raucher = 100 %



3.7.1.4.2. Mittelwerte

Trotz der relativ schiefen Verteilung der Gesamtrauchmenge (siehe Schema 17) vergleichen wir die Mittelwerte wie bei der maximalen Tagesrauchmenge.

Auch hier imponiert die Tendenz der von den benignen zu den prä- bzw. malignen Leukoplakiekategorien ansteigenden Gesamtrauchmenge im Leben (ZÄEL): Tabelle 15

Allerdings fällt auf, daß Personen mit präcancerösen Mundschleimhautleukoplakien die höchsten ZÄEL-Mittelwertangaben haben. Dieses Phänomen tritt nicht nur in der Gruppe " Alle Raucher ", sondern auch in den Kategorien " weibliche Raucher " und " männliche Raucher " auf und ist wahrscheinlich auf das hohe Durchschnittsalter der Präcancerosegruppe zurückzuführen.

Zur Feststellung, ob die Gesamtrauchmenge im Leben (ZÄEL) oder die Rauchmenge in der letzten Zeit (ZM1: Rauchmenge im letzten Jahr / ZM5: Rauchmenge in den letzten 5 Jahren vor der Erstuntersuchung) das wichtigere Unterscheidungskriterium zwischen den Gruppen ist, werden auch die Mittelwerte von ZM1 und ZM5 untersucht (siehe Methode 2.4.7.7.2.): Tabelle 16 und 17

Es ergibt sich, daß offenbar ZÄEL aussagekräftiger ist als ZM1 und ZM5, da sich die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen immer deutlicher abzeichnen, geht man bei der Betrachtung von ZM1 zu ZM5 und schließlich zu ZÄEL über.

Für die Entwicklung einer Leukoplakie und insbesondere ihre Cancerisierung scheint also die Summe der Noxen durch Tabakkonsum, denen die Mundschleimhaut im Laufe des Lebens ausgesetzt ist, bedeutsamer zu sein als die Menge an Tabakwaren, die kurz vor der Manifestation einer Leukoplakie geraucht worden ist.

Tabelle 15: Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben (ZAEL) -
Mittelwerte und Standardabweichungen - nur Raucher
Angaben in Zigarettenäquivalenten

	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<u>1.weibl.Raucher</u>	n=22	n=19	n=4	n=2
Mittelwert	111 000	101 000	355 000	308 000
Standardabw.	± 104 000	± 97 000	± 346 000	± 49 000
<u>2.männl.Raucher</u>	n=57	n=66	n=34	n=41
Mittelwert	194 000	283 000	447 000	387 000
Standardabw.	± 166 000	± 277 000	± 416 000	± 277 000
<u>3.alle Raucher</u>	n=79	n=85	n=38	n=43
Mittelwert	171 000	242 000	437 000	383 000
Standardabw.	± 155 000	± 259 000	± 406 000	± 271 000

Tabelle 16: Rauchmenge im letzten Jahr (ZM1) -
Mittelwerte und Standardabweichungen - nur Raucher
Angaben in Zigarettenäquivalenten

	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<u>1.weibl.Raucher</u>	n=22	n=19	n=4	n=2
Mittelwert	4 100	6 400	9 500	8 200
Standardabw.	±4 200	±6 600	±8 300	±1 300
<u>2.männl.Raucher</u>	n=57	n=66	n=34	n=41
Mittelwert	4 900	8 600	8 600	8 900
Standardabw.	±6 200	±8 700	±7 200	±7 800
<u>3.alle Raucher</u>	n=79	n=85	n=38	n=43
Mittelwert	4 700	8 100	8 700	8 900
Standardabw.	±5 700	±8 300	±7 200	±7 600

Tabelle 17: Rauchmenge in den letzten 5 Jahren (ZM5) -
Mittelwerte und Standardabweichungen - nur Raucher
Angaben in Zigarettenäquivalenten

	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
<u>1.weibl.Raucher</u>	n=22	n=19	n=4	n=2
Mittelwert	21 500	30 900	52 200	41 100
Standardabw.	20 700	25 000	40 100	6 500
<u>2.männl.Raucher</u>	n=57	n=66	n=34	n=41
Mittelwert	28 500	47 600	51 800	49 800
Standardabw.	31 300	47 700	40 200	42 300
<u>3.alle Raucher</u>	n=79	n=85	n=38	n=43
Mittelwert	26 600	43 900	51 800	49 400
Standardabw.	28 800	44 000	39 600	41 300

3.7.1.4.3. Paardifferenzen

Der Vergleich mit der Kontrollgruppe durch Bildung der Differenzvariablen (DZÄEL) = Gesamtrauchmenge des Patienten (ZÄEL) - Gesamtrauchmenge der Kontrollperson (XZÄEL) liefert folgende Resultate: Schema 18

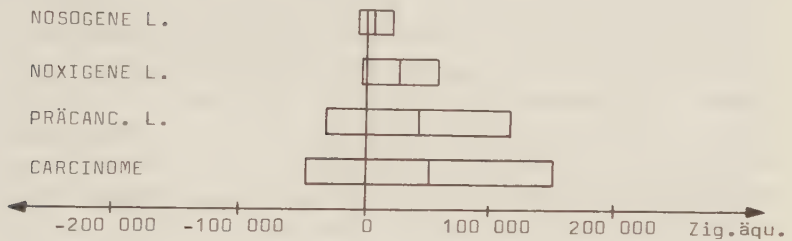
Die Träger von nosogenen Leukoplakien unterscheiden sich fast nicht von ihrer Kontrollgruppe. Sie rauchen im Mittel sogar etwas weniger als die gesunden Vergleichspersonen (die Differenzvariable ist negativ).

Patienten mit noxigenen oder präcancerösen Leukoplakien und Probanden mit oralen Carcinomen hingegen rauchen " auffällig " mehr - durchschnittlich bei Carcinom- und Präcancerosepatienten sogar 100 000 Zigarettenäquivalente - als ihre Kontrollpersonen.

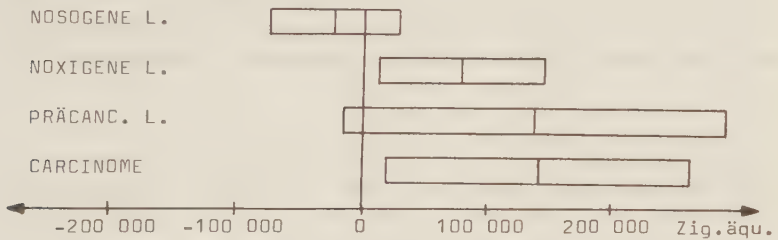
Schema 18: Paardifferenzen der Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben -

Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenzvariablen DZÄEL

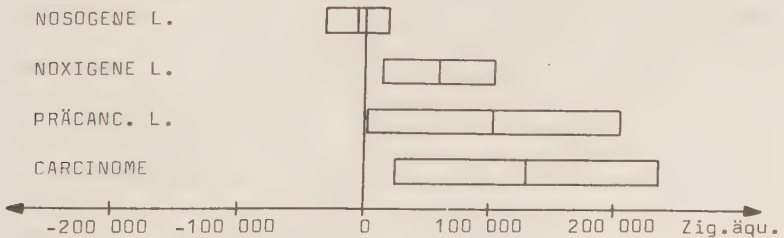
1. FRAUEN:



2. MÄNNER:



3. ALLE FÄLLE:



Das Ergebnis entsteht durch die männlichen Raucher jeder Gruppe, da bei den Frauen nur geringfügige Differenzen zwischen den Angaben der Gesamtrauchdauern von Patienten und Kontrollen feststellbar sind.

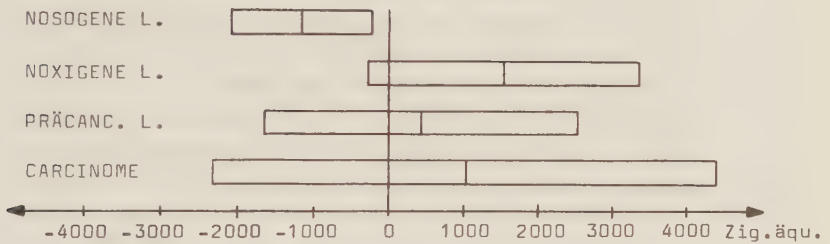
Die Berechnung der Differenzvariablen der Rauchmenge im letzten Jahr (DZM1) = Rauchmenge des Patienten im letzten Jahr (ZM1) - Rauchmenge der Kontrollperson im letzten Jahr (XZM1) zeigt keine auffälligen Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollkontingent in Diagnosegruppe 2 bis 4, während Gruppe 1, also Patienten mit nosogenen Leukoplakien, im letzten Jahr " auffallend " weniger raucht. Die Ursache für diesen Befund mag darin liegen, daß Patienten mit nosogenen Leukoplakien erfahrungsgemäß besonders empfindlich sind und sofort das Rauchen einstellen, wenn eine Leukoplakie bemerkt wird: Schema 19

In den letzten 5 Jahren vor der Erstuntersuchung rauchen die an einer noxigenen Leukoplakie erkrankten Patienten schon " auffällig " mehr als ihre Vergleichspersonen, die anderen Leukoplakieformen lassen dagegen keine nennenswerten Unterschiede erkennen: Schema 20

Abschließend kann also gesagt werden, daß beim vorliegenden Patientenkreis die Menge der in der letzten Zeit konsumierten Tabakwaren von untergeordneter Bedeutung für die Ausprägung der Leukoplakie erscheint, daß vielmehr die im bisherigen Leben verbrauchte Gesamtmenge an Tabakwaren die Patienten mit noxigenen Leukoplakien, präcancerösen Läsionen und Carcinomen von den gesunden Kontrollpersonen unterscheidet .

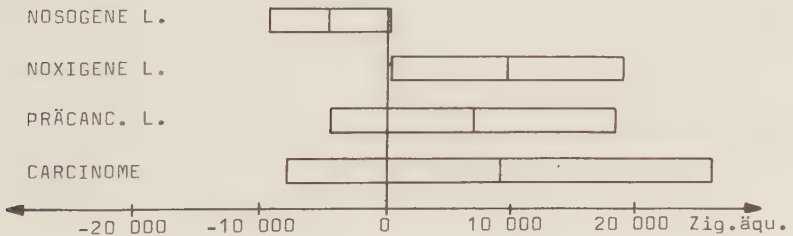
Schema 19: Paardifferenzen der Rauchmenge im letzten Jahr –
Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenz-
variablen DZM1

ALLE FÄLLE:



Schema 20: Paardifferenzen der Rauchmenge in den letzten 5
Jahren –
Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenz-
variablen DZM5

ALLE FÄLLE:



Zusammenfassung - Gesamtrauchmenge im bisherigen Leben,
Rauchmenge im letzten Jahr und
Rauchmenge in den letzten 5 Jahren

1. Sämtliche Personen mit Leukoplakien im engeren Sinne haben im bisherigen Leben deutlich mehr geraucht als ihre Kontrollpersonen, während die Gruppe der benignen nosogenen Leukoplakien dasselbe Konsumverhalten wie ihre Vergleichsgruppe zeigt.
2. Die Unterschiede zwischen den Leukoplakiekategorien sind am deutlichsten beim Vergleich der im gesamten Leben konsumierten Menge an Tabakwaren.
Die Rauchmenge im letzten Jahr bzw. in den letzten 5 Jahren vor der Erfassung ist zur Differenzierung der Diagnosegruppen weniger geeignet.
Die Gesamtrauchmenge scheint also für Entstehung und Prognose der Leukoplakie bedeutsamer zu sein als die in den letzten Jahren vor der Entdeckung der Leukoplakie verbrauchte Menge an Tabakwaren.
3. Die Frauen der 4 Diagnosegruppen unterscheiden sich bezüglich der Gesamtrauchmenge im Leben nicht von ihren Kontrollen.

3.7.1.5. Gesamtrauchdauer im Leben (RH)

Die Menge der konsumierten Tabakwaren beeinflußt nach 3.7.1.4. die Entwicklung leukoplakischer Läsionen.

Im folgenden Kapitel soll geprüft werden, ob die Rauchdauer hierfür eine ebenso wichtige Rolle spielt wie die Gesamtrauchmenge.

3.7.1.5.1. Einteilung in Klassen

Obige Vermutung läßt sich schon durch einen einfachen Vergleich der in 10-Jahresklassen eingeteilten Gesamtrauchdauer (RH) bei den einzelnen Leukoplakiekategorien bestätigen: Die benignen Formen (Gruppe 1 und 2) haben ein niedrigeres Häufigkeitsmaximum von RH (etwa 23 Jahre) als die Carcinome bzw. Präcancerosen (etwa 33 Jahre): Schema 21

Cave: Altersverteilung in den Diagnosegruppen geht hier mit ein.

3.7.1.5.2. Mittelwerte

Dasselbe Ergebnis erhält man bei der Untersuchung der Mittelwerte der Gesamtrauchdauer in den Diagnosegruppen: Tabelle 18

Dabei fällt auf, daß analog zur Gesamtrauchmenge im Leben die Präcancerosepartie mit durchschnittlich 36,0 Jahren Rauchdauer die Carcinomgruppe mit 32,5 Jahren Rauchdauer (im Mittel) noch übertrifft (siehe 3.7.1.4.2.).

Weiterhin wird deutlich, daß sich die beiden benignen Diagnoseformen bezüglich der Rauchdauer so gut wie nicht unterscheiden, wogegen die täglich konsumierte Zigarettenäquivalentmenge (ZAE_{MAX}) bei der noxigenen Gruppe größer ist.

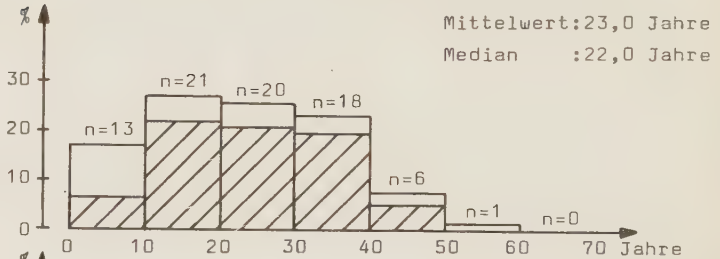
Schema 20: Gesamtrauchdauer im Leben (RH) in Zigaretten-
äquivalenten – nur Raucher

☐ männliche Raucher

1. Benigne noso- %

gene Leuko-
plakien

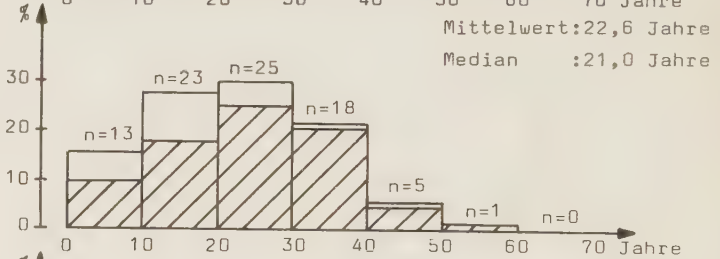
n=79 Raucher
= 100 %



2. Benigne noxi- %

gene Leuko-
plakien

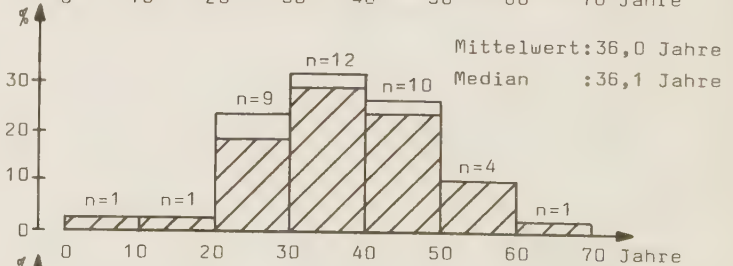
n=85 Raucher
= 100 %



3. Präcanceröse %

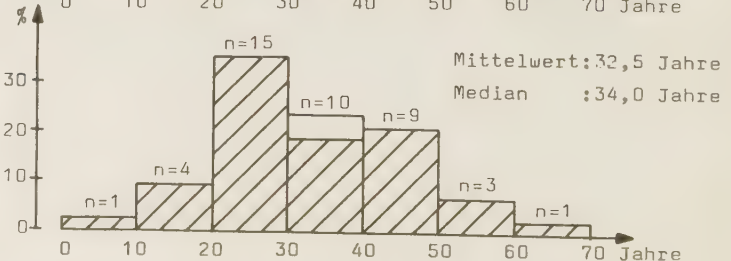
Leukoplakien

n=38 Raucher
= 100 %



4. Carcinome %

n=43 Raucher
= 100 %



**Tabelle 18: Gesamtrauchdauer im Leben (RH) –
Mittelwerte und Standardabweichungen – nur Raucher
Angaben in Jahren**

	nosogen	noxigen	Präcanc.	Carcinom
1. <u>weibl. Raucher</u>	n=22	n=19	n=4	n=2
Mittelwert	19,9	16,9	30,2	33,5
Standardabw.	16,0	10,5	9,7	4,9
2. <u>männl. Raucher</u>	n=57	n=66	n=34	n=41
Mittelwert	24,2	24,2	36,7	32,4
Standardabw.	11,3	11,9	12,3	13,0
3. <u>alle Raucher</u>	n=79	n=85	n=38	n=43
Mittelwert	23,0	22,6	36,0	32,5
Standardabw.	12,8	11,9	12,1	12,7

3.7.1.5.3. Paardifferenzen

Der Vergleich mit der Kontrollgruppe liefert bei der Gesamtrauchdauer ein dem Befund bei der Untersuchung der maximalen Tagesrauchmenge sehr ähnliches Ergebnis.

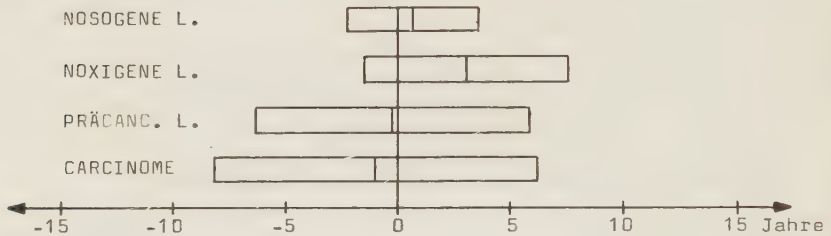
Ein " auffälliges " Überwiegen der Rauchdauer bei Patienten mit noxigenen Leukoplakien bzw. Carcinomen kontrastiert mit einer völligen bzw. annähernden Übereinstimmung der Patienten- und Kontrollpersonen-Rauchdauern bei nosogenen und präcancerösen Leukoplakien: Schema 22

Zusammenfassung – Gesamtrauchdauer im Leben

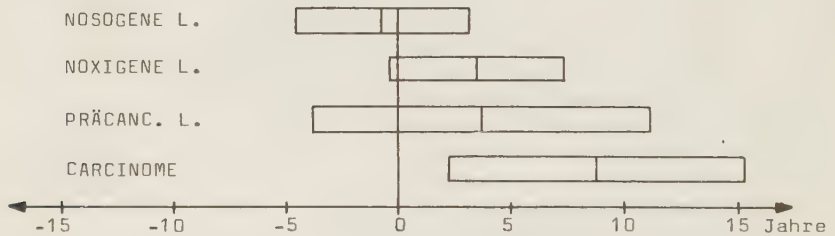
1. Patienten mit noxigenen Leukoplakien und oralen Carcinomen rauchen " auffällig " länger als ihre Kontrollpersonen.
2. Die nosogene Gruppe und die Präcancerosepatienten stimmen in der Rauchdauer mit ihren Kontrollen überein.
3. Die Frauen der 4 Leukoplakiekategorien rauchen etwa gleich lang wie ihre Kontrollen.

Schema 22: Paardifferenzen der Gesamtrauchdauer im Leben –
Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenz-
variablen DRH

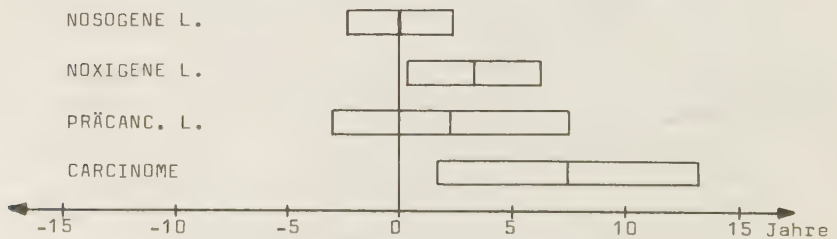
1. FRAUEN:



2. MÄNNER:



3. ALLE FÄLLE:



3.7.2. Andere Inhalationsnoxen (außer Rauchen)

Da außer Tabakwaren auch andere Inhalationsnoxen als potentielle ätiologische Cofaktoren der Entstehung von Leukoplakien diskutiert werden, sei hier noch auf die Parameter " chemische Dämpfe " (I1), " Reizgase " (I2), " Rauch und Staub " (I3), sowie " Wohnort in Industriegebieten " (I4) eingegangen.

Die Auswertung der aus den Variablen I1 bis I4 zusammengesetzten Kombinationsvariablen INHAL ergibt:

- Der Anteil der Patienten, die sich einer der oben angeführten Inhalationsnoxen ausgesetzt sehen, beträgt:

bei Kategorie 1: 27,7 % = 49 Personen

bei Kategorie 2: 33,9 % = 39 Personen

bei Kategorie 3: 28,1 % = 18 Personen

bei Kategorie 4: 38,5 % = 20 Personen

- Ein Vergleich mit der Kontrollgruppe durch den Mc Nemar-Test (siehe Methode 2.4.7.2.) zeigt ein " hochsignifikantes " Übergewicht der Patienten in Gruppe 2 (noxigene Leukoplakien: $p < 0,1 \%$), ein " signifikantes " Patientensupremat bei Gruppe 1 (nosogene Leukoplakien: $p = 0,2 \%$) und Gruppe 4 (Carcinome: $p = 0,2 \%$) und eine " auffällig " höhere Zahl von Patienten, die Inhalationsnoxen ausgesetzt gewesen sind, bei Kategorie 3 (Präcancerosen: $p = 2,5 \%$).

Dieser Befund ist jedoch wahrscheinlich auf die spezifische Zusammensetzung der Kontrollgruppe zurückzuführen.

Die dem Vergleich zugrunde liegenden Zahlen gibt Tabelle 19 an.

Tabelle 19: Inhalationsnoxen (außer Rauchen) — Vergleich mit der Kontrollgruppe

		<u>nosogen</u>		<u>noxigen</u>		<u>Präcanc.</u>		<u>Carcinom</u>	
		0.	1.	0.	1.	0.	1.	0.	1.
XINHAL→	0.	109	19	66	10	42	4	28	4
INHAL↓	1.	42	7	32	7	13	5	18	2
		p = 0,2%		p < 0,1%		p = 2,5%		p = 0,2%	

0. bedeutet: keine Inhalationsnoxen

1. bedeutet: Inhalationsnoxen vorhanden

INHAL heißt: Inhalationsnoxen bei Patienten

XINHAL heißt: Inhalationsnoxen bei Kontrollpersonen

Zusammenfassung — Inhalationsnoxen außer Rauchen

Die Patienten aller 4 Diagnosegruppen geben statistisch " auffällig " bis " hochsignifikant " häufiger Inhalationsnoxen an, als dies ihre Kontrollen tun.

Das Ergebnis ist aber wahrscheinlich durch die Zusammensetzung der Kontrollgruppe provoziert.

4. Diskussion

4.1. Einteilung in die einzelnen Leukoplakiegruppen

In die vorliegende Untersuchung wurden nur Patienten mit leukoplakischen Veränderungen der Mundschleimhaut aufgenommen. Aussagen über die Epidemiologie, d.h. die Häufigkeit des Auftretens von Leukoplakien sind hiermit also nicht möglich.

Die wenigen epidemiologischen Studien, die für den europäischen und nordamerikanischen Kulturkreis vorliegen (9,13,184,189,190, 202,245,248) ergeben Prävalenzraten von 0,6 bis 3,6 % (14,18,184,190).

Da dieser Studie die von HORNSTEIN erweiterte WHO-Definition zugrunde liegt, also auch die benignen nosogenen Leukoplakien (Leukoplakien im weiteren Sinne), miteinbezogen werden, ist sie mit anderen Arbeiten, die meist nur Leukoplakien im engeren Sinne betrachten, nicht ohne weiteres vergleichbar.

Die hier gebrauchte Klassifikation erscheint uns aus folgenden Gründen sinnvoller als die WHO-Definition:

1. Sie umfasst sämtliche Arten von " Weißverfärbungen ", die an der Schleimhaut auftreten können, also auch diejenigen, die Ausdruck einer bestimmten Grundkrankheit sind. Die Umgrenzung der Gesamtgruppe "Leukoplakie " gewinnt damit an Schärfe, da die Frage " benigne nosogene oder benigne noxigene Leukoplakie " manchmal selbst von erfahrenen Stomatologen nicht eindeutig zu beantworten ist.

2. In jüngerer Zeit wurden mehrere Fälle der malignen Transformation von nosogenen Leukoplakien publiziert (3,17,19, 34,39,42,70,76,92,94,112,121,124,127,129,130,134,143,188, 196,210,230,244,250,253). Dies gilt für einige seltene Sonderformen wie das ZINSSER-COLE-ENGMAN-Syndrom, die Glossitis luica interstitialis, die Glossitis granulomatosa, die Epidermolysis bullosa (105) aber auch für die weit häufigere atrophisierende Form des Lichen planus (106,214). Nach der WHO-Definition würden aber diese Präcancerosen bzw. Carcinome in ihrer Frühform, der nosogenen Leukoplakie, gar nicht erfasst.

Natürlich soll hier nicht bestritten werden, daß das Gros der Fälle, die ein Mundschleimhautcarcinom entwickeln, zu lasten der noxischen Leukoplakien geht (213).

Die Literaturangaben bezüglich des Anteils der malignen und prä-malignen Formen dieser Leukoplakien im engeren Sinne liegen, abhängig von der untersuchten Region und der Exposition der Bevölkerung gegenüber bestimmten leukoplakigenen Faktoren (siehe 1.4.) zwischen 1,4 und 26 % (35,151-154,187,202,204,234,258).

In dem von uns untersuchten Patientengut liegt der Wert sogar bei 28,4 % ($\frac{64 + 52}{408} \cdot 100$).

Für diese hohe Zahl kommen 3 Erklärungen in Frage:

1. Selektion der Patienten

Die von uns erfassten Leukoplakiepatienten stellen einen ausgewählten Personenkreis dar: Es ist anzunehmen, daß ein Patient gravierende Mundschleimhautläsionen nicht selten selbst bemerkt und daraufhin den Arzt konsultiert, während benigne Leukoplakien von ihm oft unbemerkt bleiben.

In unserem Patientenpool müßte also die Zahl der Präcancerosen und Carcinome überrepräsentiert sein, geht man von der fiktiven Vorstellung aus, man könnte alle in der Bevölkerung vorkommenden Leukoplakien erfassen und wählt diese Zahl als Bezugspunkt.

2. Einbeziehung derjenigen (prä-) malignen Affektionen, die auf dem Boden eines Lichen ruber bzw. einer anderen nosogenen Leukoplakie entstanden:

$$14 \text{ Patienten mit nosogenen Präcancerosen: } \frac{14}{408} \cdot 100 = 3,4\%$$

3. Uneinheitlichkeit der Auffassungen darüber, welche Läsion bereits als Präcancerose bezeichnet werden sollte. Wir beziehen in diesen Begriff auch die einfachste Art der zellulären Atypie, den Dysplasiegrad 1, ein:

49 Personen mit Präcancerosen des Dysplasiegrads 1:

$$\frac{49}{408} \cdot 100 = 12,0\%$$

Wir sehen also, daß besonders die Berücksichtigung von Läsionen mit nur vereinzelt, herdförmigen dysplastischen Arealen die Inzidenz stark erhöht.

Für den Kliniker stellt sich deshalb das Problem der rechtzeitigen Diagnose von Präcancerosen auch mit nur geringsten dysplastischen Veränderungen, was in praxi nur durch Entnahme und mikroskopische Untersuchung einer Probenbiopsie zu erreichen ist (12,104,105).

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Trennung der 408 Leukoplakiefälle nach Geschlecht ergibt bei unserer Studie eine Verteilung von 242 Männern zu 166 Frauen, was einem Verhältnis von 1,46:1 entspricht. Von einer ähnlichen Verteilung berichten auch BURKHARDT et al. (1980) (36):

Männer : Frauen = 1,4:1.

Eine Dominanz der Männer wurde schon in früheren Arbeiten nachgewiesen. Die Verhältniszahlen lagen hier jedoch weit höher (etwa 3-5:1) (13,125,179,184), da meist nur Leukoplakien im engeren Sinne untersucht wurden.

Vergegenwärtigt man sich, daß im obigen Verhältnis 1,46:1 auch die nosogenen Leukoplakien enthalten sind und betrachtet man daher nur die Leukoplakien im engeren Sinne, so wird das Überwiegen des männlichen Geschlechts umso deutlicher, je maligner der Befund ist:

benigne noxigene Leukoplakien: Männer : Frauen = 75:40 = 1,88:1

Präcancerosen : Männer : Frauen = 41:23 = 1,78:1

Carcinome : Männer : Frauen = 45:7 = 6,43:1

Im Mittel erhalten wir für die Leukoplakien im Sinne der WHO-Definition $\frac{161}{70} = 2,3:1$ (Männer : Frauen), was mit obigen Literaturnachweisen annähernd korrespondiert.

Gleiche Tendenzen weist BURKHARDT (1980) nach, der für die Geschlechtsverteilung nach Dysplasiegraden folgende Werte erhält:

mittelgradige Dysplasie : Männer : Frauen = 1,8:1

hochgradige Dysplasie : Männer : Frauen = 1,9:1

Carcinoma in situ : Männer : Frauen = 2,5:1 (36)

Veröffentlichungen aus Indien (150,151,155,181,182) lassen zum Teil eine noch deutlichere Priorität der Männer unter den Leukoplakieträgern erkennen. Der Grund hierfür liegt eindeutig in den in bestimmten Landesteilen üblichen Gewohnheiten des "reverse smoking" und des Bethelpriemkauens.

Neuere Publikationen berichten dagegen nur noch von einem geringgradigen Überwiegen der Männer (57,153,258, siehe auch Tabelle 20).

Tabelle 20: Geschlechtsverteilung bei oralen Leukoplakien nach Untersuchungen aus verschiedenen Ländern (aus 36)

Autor	Jahr	Verhältnis Männer : Frauen	Land
SHAFFER u. WALDRON	(1961)	2,1:1 (222)	USA
SILVERMAN u. ROZEN	(1968)	1,3:1 (229)	USA
RENSTRUP	(1970)	1,9:1 (198)	DAN
MINCER et al. (Leuko- plakien mit Dysplasie)	(1972)	1,9:1 (160)	USA
PINDBORG et al.	(1972)	1,3:1 (187)	DAN
ROED-PETERSEN et al.	(1973)	1,3:1 (204)	DAN
WALDRON u. SHAFFER	(1975)	1,2:1 (258)	USA

Ursache dafür mag die Übernahme von früher hauptsächlich dem männlichen Geschlecht vorbehaltenen Konsumgewohnheiten, wie Alkohol- und Nikotinabusus, deren ätiologische Relevanz bereits erwähnt wurde (siehe 1.4.), durch die Frauen sein: EASSON und PALMER (1976) (57) zeigen anhand der Untersuchung von 8 500 Patienten mit oralen Carcinomen, daß in einem Beobachtungszeitraum von 1932 bis 1970 der Anteil der Männer, die ein Carcinom entwickeln, deutlich zurückgeht, während die Inzidenz bei Frauen zunimmt.

Der bei uns gefundene höhere Anteil der Frauen am Patientengut mit benignen nosogenen Leukoplakien (Männer : Frauen = 81:96 = 1:1,19) kann durch vergleichbare Arbeiten bestätigt werden (3,93,121,163,167,220,230). Möglicherweise erklärt sich dieser Befund dadurch, daß Frauen Veränderungen in der Mundhöhle oft frühzeitiger bemerken und deshalb den Mediziner zurate ziehen als die Männer. Am deutlichsten wird dieser Trend unseres Erachtens in der Carcinomgruppe, die größtenteils aus sehr indolenten männlichen Patienten besteht, die erst dann ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, wenn die Schmerzen unerträglich werden oder das durch Tumorstadium induzierte " Fremdkörpergefühl " sehr stark zunimmt.

Das Alter des Patienten spielt für die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer Leukoplakie eine große Rolle. So war bisher die Ansicht weitverbreitet, daß Leukoplakien im engeren Sinne und insbesondere Präcancerosen nahezu ausschließlich erst jenseits des 40. Lebensjahres auftreten könnten (13,14,42,59,106,142,160,179,184,202,222,226,229,234,245,255,257,258,269).

Unsere Ergebnisse belegen jedoch, daß auch in den Gruppen der benignen noxigenen Leukoplakien, Präcancerosen und Carcinome insgesamt 45 von 231 Personen = 19,5 % jünger oder gleich 39 Jahre alt sind, worin jeweils 4 Patienten mit Präcancerosen bzw. Mundschleimhautcarcinomen enthalten sind (= 6,3 bzw. 7,7 %).

Das Durchschnittsalter der Diagnosegruppen 1 und 4 liegt hier im 6., bei Präcancerosen (Gruppe 3) sogar im 7. Lebensjahrzehnt. Nur die Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien sind mit einem Median von 47,1 Jahren noch relativ jung.

Die Häufung von Leukoplakiefällen im Alter von 50 bis 70 Jahren wurde bereits durch andere Autoren beschrieben (5,13,14,36,63,160,187,197,203,204,222,226,229,242,243,244,246,255,257,258) und könnte zusammen mit der in diesem Lebensabschnitt nachweisbaren erhöhten Cancerisierungsrate (20,21) auf ein Nachlassen der immunologischen Abwehrkräfte sowie den Summationseffekt ätiologisch relevanter Faktoren, z.B. langjähriger starker Nikotin- und Alkoholkonsum, hinweisen.

Die bei uns in allen 4 Diagnosegruppen beobachtbare Abnahme der Zahl der über 70-jährigen Patienten beruht wahrscheinlich auf einer gesteigerten Mortalität dieser Jahrgänge (durch andere Erkrankungen z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) sowie einer verminderten Diagnosehäufigkeit dieses Bevölkerungsteils durch mangelnde ärztliche Konsultation bzw. darauf, daß Patienten, die leukoplakigene Verhaltensweisen pflegen (z.B. erhöhter Alkohol- und Tabakkonsum), damit nicht erst im hohen Alter, sondern wesentlich früher beginnen.

Kommt es dann zur Ausbildung von Leukoplakien, so treten diese meist im 4. bis 6. Dezennium auf.

Schließlich mag noch die oft feststellbare Änderung der Konsumgewohnheiten im Alter dazu führen, daß eventuell vorhandene benigne Leukoplakien sich zurückbilden, so daß insgesamt im hohen Alter weniger Leukoplakien diagnostiziert werden können.

4.3. Hefepilzbesiedlung oraler Leukoplakien und Carcinome

Die Gattung der Hefepilze weist einige Vertreter auf, die saprophytär auf den Schleimhäuten des Menschen leben. Am bekanntesten ist wohl die Candidagruppe, die, besonders bei Kleinkindern, das Krankheitsbild des Soor verursachen kann.

Hierbei handelt es sich um ein Überhandnehmen der auch physiologischerweise vorkommenden Hefepilze auf Mund- und Rachenschleimhäuten (bei 3-5 von 10 Erwachsenen ohne jegliche pathogene Wirkung nachweisbar (96,114,264)), was durch bestimmte Medikamente (Antibiotika, Corticosteroide, Kontrazeptiva), konsumierende Allgemeinerkrankungen, Kachexie, Störungen des Immunsystems oder andere endogene Faktoren begünstigt wird (158).

Tabelle 21: Häufigkeit der Candida-Besiedlung von Leukoplakien
(aus 36)

Autor	Jahr	Candida-Häufigkeit
CAWSON	(1966)	11 % (40)
RENSTRUP	(1970)	23 % (198)
BANOCZY u. SUGAR:	(1972)	(13)
homogene Leukoplakie		13,5 %
gefleckte Leukoplakie		61 %
ROED-PETERSEN et al.	(1970)	31 % (201)
DAFTARY et al.	(1972)	6,8 % (48)
BURKHARDT et al.	(1980)	13 % (36)

Da noch Unklarheit darüber besteht, ob die häufig gefundene orale Candida-Besiedlung von Leukoplakien (siehe Tabelle 21) als Ausdruck der nachlassenden Abwehrleistung des Körpers gewertet werden muß (35,36,103,105,107,108,137-140,157,216,225) oder ob hierin eine Ursache der Cancerisierung zu sehen ist (13,18,40,41,61,114,136-140,186,198,201,202,261), wurde bei jedem der 408 Leukoplakiepatienten ein aus dem leukoplakischen Gebiet entnommener Mundschleimhautabstrich mykologisch-kulturell

auf das Vorhandensein von Hefepilzen geprüft. Es ergibt sich für die 4 Diagnosegruppen eine Rate positiver mykologischer Befunde von 32,2 bis 42,2 %.

Ein von den benignen zu den malignen Leukoplakieformen zunehmender Pilzbefall kann im Gegensatz zu den Resultaten anderer Projekte (18,40,108,114,186,198,201,212) hier nicht nachgewiesen werden.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhang die Studien von BURKHARDT u. SEIFERT (1977) (35), die bei geringgradiger Dysplasie in 8 %, bei mittlerer in 22 % und bei fortgeschrittener in 36 % der Fälle Hefepilze nachweisen konnten.

Unser Ergebnis, wonach in allen 4 Diagnosegruppen etwa gleich oft Pilzbefall auftritt, stützt die v.a. von HORNSTEIN et al. vertretene These, daß positive Mundhefenbefunde nicht Ursache einer carcinomatösen Entartung, sondern Folge einer sich verringernden Körperabwehrleistung sind.

In diese Richtung weist auch die Tatsache, daß orale Carcinome nur in Ausnahmefällen (49,61,261) von saprophytären Pilzen besiedelt werden (35,36,40), da diese auf erosivem und exulzeriertem Gewebe schlechter gedeihen können bzw. durch andere konkurrierende Erreger verdrängt werden (40).

Der in unserem Patientengut feststellbare niedrige Pilzbefall von 34,6 % der Carcinompatienten bestätigt dies.

Auch das bei der gesprenkelten Form der Präcancerose, der sogenannten "speckled leukoplakia" vermehrt feststellbare Auftreten von Candidaarten beweist noch nicht die ätiologische Wirksamkeit der Candida-Stoffwechselprodukte für die Entstehung und Weiterentwicklung von Dysplasien, sondern kann genauso gut als sekundäre Infektion eines in seinen Abwehrmechanismen geschwächten Gewebes gedeutet werden (13,14-16,18,76,103,114,137,142,186,198,201,202,207,225,252).

In unserer Untersuchung wird, um dies nochmals deutlich zu sagen, nur der kulturelle Pilznachweis durch Mundschleimhautabstriche durchgeführt. Diese Nachweismethode hat gegenüber der histologischen den Vorteil, daß auch die Pilzelemente des Speichelfilms erfasst werden.

Die Bestimmung der Pilzbefallsrate allein durch histologische Untersuchungen liefert erfahrungsgemäß zu geringe Werte (108,212). Ob sich das Bild durch Einbeziehung des histologischen Pilznachweises wesentlich verändern würde, kann aber dennoch nicht ausgeschlossen werden und sollte Gegenstand einer weiteren Auswertung sein.

Zurück zu unserer Untersuchung:

Beim Vergleich der einzelnen Diagnosekategorien mit ihren Kontrollpersonen weisen nur die Träger benigner nosogener Leukoplakien eine "signifikant" höhere Pilzbesiedlung auf als ihre schleimhautgesunden Vergleichspersonen, was möglicherweise auf Medikamenteneinwirkung zurückzuführen ist: Besonders bei Patienten mit einem Lichen ruber der Mundschleimhaut ist anamnestisch häufig eine frühere Steroidtherapie feststellbar.

Betrachtet man bei einem positiven Pilzbefund die im einzelnen nachgewiesenen Arten von Hefepilzen, so finden sich hier in allen 4 Leukoplakiegruppen nahezu ausschließlich Vertreter der Gattung *Candida*, wovon wiederum *Candida albicans* dominiert (siehe 3.3.).

Dieses zahlenmäßige Überwiegen von *Candida albicans* gegenüber anderen Pilzen der Gattung *Candida* mag bedingt sein durch die nur bei *Candida albicans* und *Candida stellatoidea* anzutreffende Fähigkeit, die epitheliale Hornschicht zu durchbrechen (36).

Die normalen Abwehrmechanismen der Schleimhaut gegen Pilzbefall -

1. intakte Hornschicht (RAY u. WUEPPER (1978) (193))
2. vermehrte epitheliale Proliferation (BOS (1978)(26), SOHNLE u. KIRKPATRICK (1978) (238)) und
3. Entzündung (BUDTZ-JÖRGENSEN (1973) (33)) -

können demzufolge die *Candida*-Besiedlung nicht verhindern.

Die Bedeutung von *Candida albicans* als häufigstes Pilzelement der Mundhöhle wird somit einmal mehr bestätigt (36,108) und die Vorherrschaft dieses Pilzes auch in der Mikroflora leukoplakisch veränderter Mundschleimhaut erwiesen.

4.4. Grundkrankheiten der benignen nosogenen Leukoplakien

Leukoplakien im weiteren Sinne umfassen hereditäre und erworbene Läsionen (vergleiche 1.1.2.).

Nach K. HOLLÄNDER (100) muß der Großteil der benignen nosogenen Leukoplakien den verschiedenen Formen des Lichen ruber zugeschrieben werden, der Haut und Schleimhäute befallen kann und dessen Schleimhautmanifestation zum ersten Mal 1869 durch WILSON (263) beschrieben wurde.

Klinisch imponiert sie durch eine spinnwebenartig verzweigte und vernetzte, meist im Niveau der Schleimhaut gelegene oder leicht erhabene weiße Streifenzeichnung, die in der Regel keine Beschwerden verursacht.

Von den 3 Formen des oralen Lichen ruber -

1. Lichen planus mucosae
2. Lichen planus partim atrophicans
3. Lichen planus partim pemphigoides -

treten nur bei letzterer manchmal brennende Schmerzen auf.

Die Entstehung dieser Hautkrankheit ist bis heute noch unklar. Als ätiologische Faktoren werden vor allem bakterielle oder Virusinfektionen, chemische Reize, einige Medikamente, endogene Stoffwechselstörungen, genetische Komponenten und neurologische Erkrankungen vermutet (37,44,46,50,51,55,56,77,80,82,95,115,141, 175,191,249,251).

Eine ursächliche Beteiligung von Inhalationsnoxen, besonders durch Nikotinkonsum, kann in unserem Patientengut nicht nachgewiesen werden, da hier der Personenkreis mit benignen nosogenen Leukoplakien sowohl hinsichtlich der Gesamtmenge an Zigarettenäquivalenten im Leben, der Tageshöchstmenge als auch der Rauchdauer im Mittel weniger oder höchstens genausoviel wie seine Kontrollgruppe raucht (vergleiche Ergebnisse Inhalationsnoxen 3.7.).

KÖVESI (121), NEUMANN-JENSEN et al. (167), SILVERMAN et al. (230), HOLLÄNDER (100), HORNSTEIN et al. (109) und SCHIRNER (212) fanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Lichen ruber und erhöhtem Tabakkonsum.

Bei unseren 177 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien liegen folgende Grundkrankheiten vor:

- 160 Personen (= 90,4 %) weisen einen Lichen ruber -Befall der Mundschleimhaut auf, wobei der größte Teil auf die Untergruppe des Lichen planus mucosae entfällt ($n = 92 = 57,5 \%$).
- Lichen planus partim atrophicans und Lichen planus partim pemphigoides sind mit $n = 36 = 22,5 \%$ und $n = 32 = 20,0 \%$ etwa gleich stark vertreten.
- Nur bei 17 Patienten ist eine von dieser Dermatose verschiedene Ursache der Leukoplakie zu eruieren, von denen das Viruspapillom und der Lupus erythematoses mit je 3 Fällen die häufigsten Erkrankungen stellen (genaueres siehe Ergebnisse 3.4.).

Die Dominanz des Lichen ruber unter den benignen nosogenen Schleimhautleukoplakien wird hiermit also bestätigt. Eine genaue Auflistung aller möglichen Grundkrankheiten ist im Kapitel 1.1.2. angegeben.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung der Patienten mit Lichen ruber findet man in der dermatologischen Literatur meist ein Überwiegen der Frauen (3,121,163,167,220,230).

HELLGREN (93) gibt sogar ein Verhältnis Männer : Frauen = 1:3 an. Diese Zahlen beziehen sich auf lichenoidale Haut- und Schleimhautläsionen.

Auch bei isoliertem Lichen ruber - Befall der Mundschleimhaut ist das weibliche Geschlecht stärker vertreten.

Dieser Zusammenhang kann durch unsere Arbeit belegt werden: Relation Männer : Frauen in der Kategorie benigner nosogener Leukoplakien = 81:96 (beschränkt man sich auf die 160 Personen mit der Grundkrankheit Lichen ruber: 71:89).

Interessant ist die Tatsache, daß Lichen ruber bei Frauen oft in der beginnenden Menopause auftritt. Dies weist möglicherweise auf die Bedeutung hormoneller und neurovegetativer Einflüsse hin (109).

Über die maligne Transformation von Leukoplakien im weiteren Sinne liegen mehrere Fallberichte vor:

Das ZINSSER-COLE-ENGMAN-Syndrom, ein erblicher zellulärer Immundefekt, kann ebenso entarten wie erworbene, endogen-irritative Affektionen auf dem Boden einer Glossitis luica interstitialis, chronischer Glossitis granulomatosa und dysplastischer Epidermolysis bullosa (105).

Mitunter wird auch die Carcinomentstehung auf einem Lichen ruber beobachtet (3,17,19,34,39,42,70,76,92,94,105,112,121,124,127,129,130,134,143,188,196,210,230,244,250,253) und zwar vor allem aus der atrophischen (210,214) und der erosiven Form (= Lichen planus partim pemphigoides) (17,76,94,112,210,244).

Die meisten anderen nosogenen Leukoplakien müssen jedoch in ihrer Prognose als gutartig bewertet werden.

4.5. Differenzierung der Präcancerosegruppe

Unsere 408 Patienten umfassende Studie beinhaltet 64 Präcancerosefälle, von denen sich 14 auf nosogene Leukoplakien zurückführen lassen.

Erstaunlicherweise sind 8 dieser 14 Präcancerosen aus einem Lichen planus mucosae und nur 5 aus der erosiven oder atrophischen Variante entstanden. Einmal ist ein Lupus erythematoses als Grundkrankheit nachweisbar.

Die Mehrzahl der Präcancerosen (48 von 64) leitet sich aber, wie zu erwarten (213), von noxischen Leukoplakien her.

Es ist wahrscheinlich, daß für eine Cancerisierung nicht allein der Grundtyp einer Leukoplakie — nosogen oder noxisch — eine Rolle spielt, obwohl diesem natürlich ein erheblicher Einfluß auf Progredienz oder Regression der Läsion beigemessen werden muß, sondern daß auch die Summation gewisser Faktoren, die allgemein für Entstehung und Entartung von Leukoplakien verantwortlich gemacht werden (siehe 1.4.), entscheidend für die Prognose einer oralen Leukoplakie ist.

Für die rechtzeitige Erkennung einer präinvasiven Läsion hat sich die in unserer Arbeit getroffene Unterscheidung von Präcancerosen nach Dysplasiegraden bewährt (Definition der Dysplasiegrade siehe 3.5.): 49 der 64 Fälle befinden sich erst im Frühstadium einer beginnenden Zelldysregulation, die durch kleine dysplastische Herde in den unteren Epithellagen charakterisiert ist. Diese minimalen Veränderungen sind für den Kliniker oft überhaupt noch nicht erkennbar, sondern werden erst bei histologischen Untersuchungen von Gewebsschnitten der entsprechenden Region evident.

Dies macht die Gefahr einer Fehldiagnose deutlich: Von den 64 Patienten mit histologisch gesicherter Präcancerose wurden vom Kliniker nur 35 = 54,7 % als solche diagnostiziert, bei 10 Personen hatte man irrtümlicherweise eine benigne nosogene Leukoplakie vermutet und 18 wurden als Träger benignen noxischen Leukoplakien verkannt.

Nur in einem Fall nahm der Kliniker ein Carcinom an, wo in Wirklichkeit nur eine Präcancerose vorlag (vergleiche Ergebnisse von U. KARL).

Noch etwas klarer wird das Problem, wenn man sich auf den Dysplasiegrad 1 beschränkt: Von den 49 histologisch mit " Präcancerose Dysplasiegrad 1 " klassifizierten Mundschleimhautaffektionen wurden nur 23 = 46,9 % bei der klinischen Inspektion als Präcancerose erkannt, während 26 = 53,0 % als benigne (nosogene oder noxigene) Leukoplakie bezeichnet wurden.

Diese Ergebnisse beweisen eindrucksvoll, wie wichtig, ja unabdingbar, die histologische Untersuchung für eine richtige Diagnosestellung ist.

Es muß also eine bioptische Untersuchung auch bei klinisch unverdächtig erscheinenden Leukoplakien gefordert werden, wenn diese nach Beseitigung potentieller Ursachen nicht von selbst verschwinden.

Die Forschungen von WALDRON und SHÄFER (1975) (258), MINCER et al. (1972) (160), BANOCZY und CSIBA (1976) (15), HAYWARD und REGEZI (1977) (92) und BURKHARDT (1980) (36) scheinen zu beweisen, daß die Gefahr einer späteren Cancerisierung umso größer ist, je höher der Dysplasiegrad liegt.

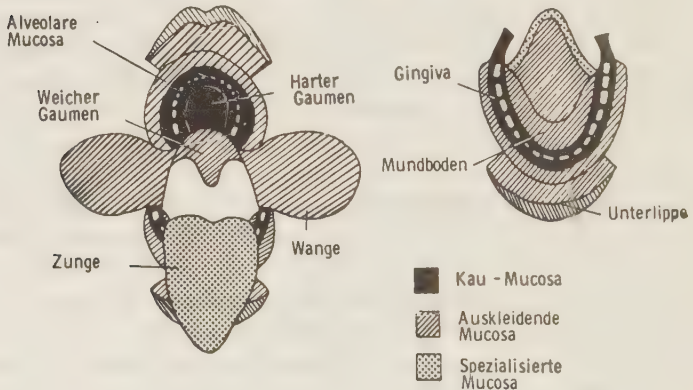
Dabei sind geringe oder mittelgradige Dysplasien bei Wegfall der endogenen oder exogenen Noxen noch rückbildungsfähig, während hochgradige Dysplasien und das Carcinoma in situ nur mehr progressive Tendenzen zeigen (36).

Die Verifizierung dieser Angaben anhand unseres Patientenguts muß leider unterbleiben, da der Gegenstand dieser Studie nur die Erstuntersuchungen sind (Ergebnisse der Nachuntersuchungen vergleiche Dissertation von A. SCHÖNBERGER).

4.6. Lokalisationen der Leukoplakien in der Mundhöhle

Um die Lage der Leukoplakien in der Mundhöhle möglichst genau zu kennzeichnen, führten ROED-PETERSEN und RENSTRUP (200) ein Schema ein, das das gesamte Cavum oris gewissermaßen in aufgeklappter Form darstellt: Schema 23

Schema 23: Lokalisationen in der Mundhöhle nach ROED-PETERSEN und RENSTRUP



Unserer Arbeit liegt dieses Schema zugrunde. Es ermöglicht eine genaue topographische Festlegung von 20 Einzellokalisationen auf jeder Seite der Mundhöhle inclusive den beiden Lokalisationen " Lippenrot Oberlippe " und " Lippenrot Unterlippe ", die hier nicht bearbeitet werden.

Alle bei einem Patienten vorkommenden Lokalisationen werden berücksichtigt. Hierdurch erhoffen wir uns eine größere Aussagekraft, als wenn nur die Läsion, die zur Einordnung in einen der 4 Diagnosepools geführt hat, betrachtet würde: Tabelle 22

Tabelle 22: Ein Präcancerosepatient mit 4 Leukoplakien (Fallnummer 83) als Beispiel für die Zählung der Lokalisationen

Leukopl.- Nummer	Seite	Lokalisation	klin. Dia- gnose	histolog. Diagnose	Zuordnung der Einzellok.zur Gruppe der
01	links	Wange vorn	noxigen		noxigenen L.
01	links	Wange hinten	noxigen	noxigen	noxigenen L.
02	rechts	Wange vorn	noxigen		noxigenen L.
02	rechts	Wange hinten	noxigen	noxigen	noxigenen L.
03	rechts	Zungenrand	Präcanc.		präcanc. L.
04	links	Zungenrand	Präcanc.	Präcanc.	präcanc. L.

Dieser Patient geht also mit 4 noxigenen Leukoplakien und 2 Präcancerosen in die Zählung ein.

Auf diese Weise lassen sich wesentlich mehr Lokalisationen von benignen nosogenen Leukoplakien ($n = 772$) finden als der Zahl der Patienten dieser Gruppe ($n = 177$) entspricht, da nosogene Leukoplakien meist an mehreren Lokalisationen zugleich und in Form verschiedener, voneinander getrennter Einzelleukoplakien auftreten. Ein Carcinom dagegen ist oft die einzige leukoplakische Läsion, die in der Mundhöhle eines Patienten diagnostiziert werden kann (97 Carcinomlokalisationen gegenüber 52 Carcinompatienten).

Ferner sind in unserem Patientengut die benignen Leukoplakien (nosogen und noxigen) vorwiegend im oberen Teil der Mundhöhle lokalisiert ("oben" : "unten" = $943:307 \approx 3:1$), während Präcancerosen und Carcinome zum größten Teil in unteren Bereichen liegen ("oben" : "unten" = $83:121 \approx 2:3$) (siehe Tabelle 12 unter 3.6.).

Daher könnte man als Faustregel postulieren:

- Werden mehrere Leukoplakielokalisationen (d.h. mehrere kleine bzw. eine großflächige Einzelleukoplakie) in der Mundhöhle angetroffen, so sind diese Läsionen meist gutartig.
- Liegt dagegen nur eine einzige, relativ kleinflächige Leukoplakie vor und ist diese noch dazu im unteren Bereich des Cavum oris gelegen, so ist die Wahrscheinlichkeit einer bereits stattgefundenen bzw. noch zu erwartenden malignen Transformation wesentlich höher.

Natürlich stellt diese aus unseren Ergebnissen eruierte Regel nur einen groben Anhaltspunkt für die Diagnose dar und ersetzt keinesfalls die bioptische Abklärung.

Im allgemeinen sind sich die Dermatologen darüber einig, daß als Prädisloktionsstellen für Mundschleimhautleukoplakien Wange, Zungenrand, Mundboden und Alveolarkamm zu bezeichnen sind. Harter und weicher Gaumen, Lippenschleimhaut und Retromolarregion sind weniger häufig betroffen (13,14,15,18,42,102,122, 170,177,179,184,200,202,222,258).

In unserem Patientengut findet sich folgende Verteilung:

Tabelle 23

Tabelle 23: Prädisloktionsstellen der Leukoplakien

Von insgesamt 1454 Leukoplakielokalisationen liegen

86 $\hat{=}$ 5,91 % am harten Gaumen

25 $\hat{=}$ 1,72 % am weichen Gaumen

88 $\hat{=}$ 6,05 % an der Lippenschleimhaut

45 $\hat{=}$ 3,09 % im Retrokommissuralraum

36 $\hat{=}$ 2,48 % retromolar

zusammen 280 $\hat{=}$

19,26 %

708 $\hat{=}$ 48,69 % an der Wange

116 $\hat{=}$ 7,98 % am Zungenrand

53 $\hat{=}$ 3,65 % am Mundboden

121 $\hat{=}$ 8,32 % an den Alveolarkämmen

zusammen 998 $\hat{=}$

68.64 %

Über die Häufigkeit des Vorkommens von Leukoplakien an den verschiedenen oralen Lokalisationen liegen in der Literatur vielfache Angaben vor:

SUGAR und BANOCZY (1972) (247) geben ebenso wie SILVERMAN und ROZEN (1968) (229) als bevorzugte Leukoplakie-Lokalisation die Wange an.

Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie (708 der 1454 leukoplakischen Affektionen, d.h. 48,69 % liegen hier an der Wange).

Dagegen sprechen SIMPSON (1957) (232), GIGLIARDI (1966) (72) und BURKHARDT (1980) (36) von einem Überwiegen der Zungenleukoplakien, was aber wahrscheinlich auf die vorhergehende Selektion der Patienten zurückgeführt werden muß.

Weitgehend unbestritten ist — im Bereich der westlichen Welt — die geringe Entartungsrate bei Leukoplakien, die im oberen Teil der Mundhöhle liegen, insbesondere an Wange oder hartem Gaumen (11,13,14,27,42,57,148,153,176,190,200,213,258).

Dies gilt auch für Leukoplakien der Alveolarfortsätze. Die hier dennoch häufigen Carcinome entstehen meist ohne erkennbare leukoplakische Vorstufen (36,144).

Es fällt jedoch auf, daß in Übereinstimmung mit anderen Autoren (38,190) in unserem Patientenkreis prozentual mehr prämaligne und maligne Läsionen am weichen Gaumen auftreten (von insgesamt 25 Leukoplakien sind 13 = 52,00 % zumindest eine Präcancerose) als am harten Gaumen (von insgesamt 86 Leukoplakien dieser Lokalisation haben nur 11 = 12,79 % die Diagnose " Präcancerose " oder " Carcinom ").

Carcinome und Präcancerosen sind meist in der unteren Mundhöhle anzutreffen (120,144,170,240), hier wiederum werden v.a. Zunge und Mundboden bevorzugt (57,110,125,194,213):

Nach KRAMER et al. (1978) (125) zeigten von 63 Patienten mit Leukoplakien an diesen Stellen 17 = 27 % bereits bei der Erstbiopsie ein Carcinom. Von den restlichen 46 Personen wurden 29 über einen Zeitraum von 1 bis 19 Jahren nachbeobachtet. Während dieser Zeit entwickelten weitere 7 dieser 29 Patienten ein Oralcarcinom.

Die Daten der Erlanger Leukoplakiestudie bestätigen diese Ergebnisse: Jede zweite Läsion an Zungenunterseite oder Zungenrund, bemerkenswerterweise auch 50 % der Leukoplakien des weichen Gaumens, zeigen bereits Cancerisierungsmerkmale. Mundbodenaffektionen weisen sogar ein Verhältnis benigne : maligne Formen von 1:2 auf, was möglicherweise auf den " Drainage- " oder " Kloaken- " Effekt dieser Areale — Reizstoffe wie Alkohol oder gelöste Tabakbestandteile wirken hier besonders lange auf die Schleimhaut ein — zurückzuführen ist (42).

Die Möglichkeit, von der Lokalisation auf die Dignität einer Leukoplakie zu schließen (18,35,123,148,165,202,229,258) wird hier also besonders evident.

Daß orale Carcinome in außereuropäischen Ländern — über indische Bevölkerungsteile liegen zahlreiche Arbeiten vor (146,153, 155,156,190,194) — an anderen Regionen z.B. Gaumen bei " reverse smokers " (194) oder Wangenschleimhaut bei Bethelpriemkauern häufig sind, liegt eindeutig an diesen speziellen sozio-kulturellen Gewohnheiten.

4.7. Inhalationsnoxen

In diesem Kapitel wird die Exposition des von uns untersuchten Patientenkreises gegenüber Inhalationsnoxen wie chemischen Dämpfen, Rauch und Staub, Reizgasen, v.a. aber Tabakinhaltstoffen eingehend untersucht.

4.7.1. Tabakwaren

Durch eine detaillierte Befragung des Patienten wurde versucht, die für ihn wirksamen Risikofaktoren dieser Art quantitativ und qualitativ zu erfassen und zum Dignitätsgrad der festgestellten Leukoplakie in Verbindung zu setzen.

Eine objektive Kontrolle der Richtigkeit dieser Information ist daher nicht möglich, es muß auf die wahrheitsgemäße Aussage der Probanden vertraut werden.

Da bei der Erstuntersuchung nur nach Rauchmedien (Zigarette, Zigarre, Pfeife), Rauchdauern und Rauchmengen gefragt wurde, können keine Aussagen über leukoplakigene oder carcinogene Wirkung von Tabakinhaltstoffen der gasförmigen bzw. der Teilchen-Phase gemacht werden.

In der Literatur liegen hierzu folgende Angaben vor:

A. Gasförmige Bestandteile des Tabakrauchs

Zu den gasförmigen Bestandteilen des Tabakrauchs zählen Kohlenmonoxid (CO), Kohlendioxid (CO₂), Stickoxide (NO, NO₂, N₂O), Ammoniak (NH₃), Cyanwasserstoffsäure (HCN), flüchtige N-Nitrosamine, Schwefelverbindungen, Nitrile, Alkohole, Aldehyde, Ketone und gasförmige Kohlenwasserstoffe.

Kohlenmonoxid führt nach einer Hypothese von P. ASTRUP zu einer Endothelschädigung, die arteriosklerotische Veränderungen begünstigt.

Neuere Ergebnisse einer Versuchsreihe von ASTRUP und HUGOD (7), bei der Kaninchen mit CO in verschiedenen Konzentrationen begast wurden, zeigten jedoch keine erkennbaren Schäden an Intima und Subintima von Aorta und Coronararterien.

Eine direkte krebserzeugende Wirkung von CO konnte nach unseren Unterlagen bisher noch nicht nachgewiesen werden.

B. Korpuskuläre Bestandteile des Tabakrauchs

Die korpuskuläre Fraktion des Zigarettenrauchs (= " Teer ") beinhaltet Nikotin und andere Tabakalkaloide, nicht flüchtige Nitrosamine, aromatische Amine, Alkane, Alkene, Isoprenoide, Benzene, Naphthalene, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), Phenole, N-heterocyclische Kohlenwasserstoffe, Fettsäuren, Insektizide, Tabakzusätze, Metalle und radioaktive Isotope.

Teer ist seit langem als krebserzeugender Stoff bekannt. Nachfolgend werden einige seiner Inhaltsstoffe genauer betrachtet:

1. Teer enthält carcinogene Kohlenwasserstoffe (Anthrazen-Derivate) wie Benzpyren, Methylcholanthren und Dibenzanthrazon.

Bei Rauchern konnte eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren festgestellt werden: Sie werden nach ZOLLINGER (270) durch Tryptophanabkömmlinge erzeugt, die aus resorbiertem Tabakteer entstehen.

Den höchsten Konzentrationsanteil stellt Benzo(a)pyren (237). Dabei fällt auf, daß die krebserzeugende Wirkung der einzelnen Stoffe wesentlich geringer ist als die maligne Potenz des gesamten Wirkstoffkonglomerats, was auf Cocarcinogene im Tabakrauch hinweisen oder durch eine Schädigung von schleimproduzierenden Zellen und Ciliarsystem bedingt sein könnte (237).

2. Testreihen an Rauchern und Nichtraucherern ergaben, daß bei Rauchern die muco-ciliare Selbstreinigung der Lunge stark herabgesetzt ist. Forschungen von KENSLER und BATTISTA (118,237) scheinen zu beweisen, daß hierfür nicht Rauchteilchen, sondern Bestandteile der Gasphase wie Hydrogencyanid, Formaldehyd, Acetaldehyd, Acrolein und Ammoniak verantwortlich sind.

Diese Stoffe können allerdings im Zigarettenrauch nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden und ihre alleinige Applikation reicht nicht aus, um diesen Effekt zu erzeugen. Aus diesen und anderen Untersuchungen (62,97,98,118) ist zu schließen, daß Teertröpfchen und andere Carcinogene bei Rauchern eine wesentlich längere Verweildauer in der Lunge aufweisen als bei Nichtrauchern, was möglicherweise das Krebsrisiko der ersten Gruppe erhöht.

3. Im Tabakrauch konnten auch einige weitere Verbindungen festgestellt werden, deren Cancerogenität teils im Tierversuch nachweisbar, teils aus klinischen Erfahrungen bekannt ist. Hierher gehören aromatische Amine wie 2-Toluidin, 2,4- und 2,5-Dimethylanilin, 4-Amino-biphenyl und 2-Naphthylamin (162). Jedoch ist nach U. MOHR (162) die Menge der aromatischen Amine, die im Zigarettenrauch freigesetzt wird, im Vergleich mit den Dosen, die im Tierexperiment krebserzeugend wirken, gering.

4. Nikotin:

Die Wirkungen des Alkaloids Nikotin auf vegetatives Nervensystem, Herz und Kreislauf, Verdauungstrakt usw. sind mannigfaltig. Beschrieben wurden (169):

- Depolarisation der postsynaptischen Membran in sympathischen als auch in parasympathischen Ganglien
- Stimulation von Hypophyse und Nebennierenrinde mit hieraus resultierender Freisetzung von 11-Hydroxy-corticosteroiden
- Freisetzung von Noradrenalin; führt zu erhöhter Glycogenolyse und Lipolyse

- Stimulation der Sekretion von Adiuretin (ADH)
- Hemmung spinaler Reflexe
- Einfluß auf Gedächtnisfunktionen
- hedonische und entspannende Effekte
- Herz-Kreislaufwirkungen:
 - a) Sowohl Steigerung als auch Verminderung von Herzfrequenz und Kontraktionskraft sind möglich
 - b) Blutdruckanstieg durch vermehrt freigesetzte Nebennierenrindenhormone und durch Tonussteigerung der Gefäßmuskulatur
- Einflüsse auf den Gastrointestinaltrakt v.a. durch Vagusstimulation: Steigerung von Dünndarntonus und Magensäuresekretion; Speichel- und Bronchialsekretion zunächst erhöht, später erniedrigt
- erhöhte Schweißproduktion und Vasokonstriktion sowie Stimulation von Mechano-, Thermo- und Chemorezeptoren bei intracutaner Nikotininjektion
- Temperatursenkung, Appetit- und Schmerzhemmung (tierexperimentell nachgewiesen)
- Netzhautschäden am Auge bei chronisch hohem Nikotinkonsum; sie bedingen ein Nachlassen der Sehschärfe, Gesichtsfeldverkleinerungen und Veränderungen im Elektroretinogramm
- bei Nikotinvergiftung: Tremor, Krämpfe, später Lähmung von Atemmuskeln und Atemzentrum, die zum Tode führt. Die Übermäßige Vagusreizung bewirkt Bradykardie, eventuell Herzstillstand, welcher die zweite mögliche Todesursache bei Nikotinintoxikation darstellt

Über potentielle cancerogene Eigenschaften des Nikotins ist allerdings auch heute noch zu wenig bekannt.

OPITZ und HORSTMANN (169) nennen den Nikotinabkömmling N²-Nitroso-nornicotin als ein im Tabakrauch enthaltenes Carcinogen.

Da Nikotin im menschlichen Körper aber schnell zu wenig toxischen Metaboliten abgebaut wird und aufgrund der bei Gabe von kleinen Nikotindosen im Tierversuch nur geringen feststellbaren Giftwirkung des Nikotins, ist anzunehmen, daß dieser Wirkstoff allein nur ein sehr geringes Gesundheitsrisiko darstellt (237).

Da bis heute noch zu ungenaue Erfahrungen darüber vorliegen, welche Tabakinhaltstoffe cancerogen wirken, die krebserzeugende Wirkung des Tabaks insgesamt jedoch meist allgemein anerkannt und seine Bedeutung für die maligne Transformation von Leukoplakien bekannt ist (8,13,30,59,119,122,153,154,202,204,229,244,245,257,258), werden wir in den nachfolgenden Abschnitten nur noch vom Risikofaktor " Rauchen " oder " Tabak " sprechen.

In diesem Kontext muß bemerkt werden, daß einige Follow-up-Studien zu dem erstaunlichen Ergebnis kommen, daß die Nicht-raucher der untersuchten Populationen in höherem Maße zu einer malignen Transformation neigen als die Raucher (EINHORN und WERSÄLL (1967) (59), BANOCZY (1977) (18), ROED-PETERSEN und PINDBORG (unveröffentlichtes Material(aus 190)), SILVERMAN et al. (1976) (231)).

Diese Feststellung darf allerdings nicht dahingehend gedeutet werden, daß Tabakkonsum vor oralem Carcinom schützt, sondern weist wahrscheinlich auf eine größere carcinogene Potenz anderer ätiologischer Faktoren hin (190). Hier kommt v.a. dem Abusus von Alkohol große Bedeutung zu.

Ganz allgemein ist bei unserer Untersuchung, welche nur die Rauchgewohnheiten der Patienten umfasst, zu beachten, daß nicht nur Tabakkonsum, sondern eine Vielzahl weiterer Gewohnheiten oder Krankheiten leukoplakigen wirken (siehe 1.4.).

Die Auswertung der Daten unserer Leukoplakiepatienten hinsichtlich ihrer Rauchgewohnheiten vor der Erstuntersuchung ergibt in den Diagnosegruppen " benigne noxigene Leukoplakien ", " Prä-cancerösen " und " Carcinome " ein Überwiegen der Raucher. Mit 82,7 % Rauchern stellt die Carcinomgruppe wie zu erwarten den höchsten Prozentsatz. Nur der Pool der benignen nosogenen Leukoplakien weist mehr Nichtraucher auf ($n = 97 = 55,1\%$), was die These untermauert, daß Tabak für nosogene Leukoplakien keine ätiologische Relevanz besitzt (siehe 4.4.).

Die ursächliche Beteiligung des Tabaks an der Entstehung von Leukoplakien im engeren Sinne (42,102,179,202,204,217,226,229, 255,258) kann schon der bei verschiedenen Autoren (6,13,59,99, 182) gefundene hohe Anteil der Raucher am Gesamt-Leukoplakie-Patientengut, der zwischen 70 und 100 % schwankt, vermuten lassen:

WYNDER et al. (266) zeigten, daß von 543 männlichen Patienten mit oralen Carcinomen nur 3 % (in der gesunden Kontrollgruppe 10 %) nicht rauchten, während 29 % (17 % der Kontrollgruppe) starke Raucher waren.

Auch andere Gewohnheiten, die mit einer starken Tabakexposition einhergehen (a) Bethelpriemkauen, b) Kau- oder Schnupftabakge-
nuß, c) reverse smoking) können leukoplakigen

(a): 8,14,25,43,59,66,71,87,149-154,166,177,178,180,183,186,
231,236,245;

b): 42,102,179,202,204,217,226,229,252,255,258;

c): 177,178,180,192,215,236;)

bzw. cancerogen wirken (113,146).

Die Differenzierung unserer 245 Raucher hinsichtlich der von ihnen bevorzugten Rauchmedien (Zigarette mit Filter, Zigarette ohne Filter, Zigarre, Pfeife) ergibt, daß sich in allen 4 Gruppen die Filterzigarette der größten Beliebtheit erfreut.

Bei Präcancerose- und Carcinom-Patienten ist aber eine deutliche Hinwendung zu stärkeren Tabakwaren wie Pfeife und Zigarre zu beobachten. Möglicherweise prädisponiert der Konsum dieser Rauchmedien in noch stärkerem Maße für eine maligne Entartung als dies das Rauchen von Filterzigaretten allein tut:

WYNDER und STELLMAN (1977) (267) fanden einen klaren Zusammenhang zwischen Zigarren- und Pfeifen-Konsum und Entwicklung eines Mundhöhlencarcinoms.

Die Gesamtsterblichkeitsziffern (overall mortality) bei Zigarren- und Pfeifenrauchern sind zwar in den meisten epidemiologischen Studien (23,52,53,54,84,85) oft nur leicht bzw. überhaupt nicht erhöht, wogegen Zigarettenraucher eine auffallend größere Mortalität zeigen.

Für die Erklärung dieses Befunds spielen jedoch zwei Aspekte eine Rolle:

1. Zigarettenraucher inhalieren oft (im Gegensatz zu Zigarren- und Pfeifenrauchern) und tragen demzufolge ein erhöhtes Bronchialcarcinom-Risiko, was wahrscheinlich die erhöhten Sterblichkeitsraten bedingt.
2. Der Anteil der Oralcarcinome an der Gesamtsterblichkeit einer Population ist gering, so daß auch eine eventuell vorhandene höhere Cancerisierungsrate bei Zigarren- und Pfeifenrauchern beim Vergleich der Gesamtsterblichkeitsziffern nicht mehr auffällt.

Von anderen Forschern wurde nachgewiesen (169,211), daß aus dem alkalischen Zigarren- und Pfeifenrauch ($\text{ph} = 8,5$) mehr Nikotin resorbiert wird als aus dem sauren Zigarettenrauch ($\text{ph} = 5,3$). Genauere Aussagen sind aber erst möglich, wenn zuverlässige Ergebnisse über die maligne Potenz des Nikotins vorliegen.

Denkbar wäre allerdings auch, daß obiger Befund nur dadurch entsteht, daß Carcinompatienten sowieso mehr rauchen als andere Leukoplakieträger und folglich auch der Anteil der Personen, die stärkere Rauchmedien benutzen, größer ist.

Das Hauptaugenmerk unserer Leukoplakiestudie bezüglich der Erforschung des Einflusses von Inhalationsnoxen auf die Ausbildung von Leukoplakien und Carcinomen liegt auf der genauen Untersuchung der Menge an Tabakwaren, die in jedem Einzelfall konsumiert, und der Zeiträume, über die hinweg diese Gewohnheiten praktiziert wurden.

Um zu erfahren, ob Zeit oder Menge oder eine Kombination von beiden den ätiologisch bedeutsamsten Parameter darstellt, ermittelten wir für jeden Patienten die maximale Tagesrauchmenge, die Menge, die innerhalb bestimmter Zeiten geraucht wurde (im letzten Jahr vor der Erstuntersuchung, innerhalb von 5 Jahren vor der Erfassung und im gesamten bisherigen Leben) sowie die Rauchdauer.

Die so gewonnenen Werte wurden innerhalb der Diagnosegruppen addiert bzw. mit einem alters- und geschlechtsäquivalenten ("gematchten") Kontrollprobanden verglichen (siehe Ergebnisse 3.7.).

In der Literatur liegen zu den Aspekten "Rauchdauer" und "Rauchmenge" einige Angaben vor:

- BRÜNING (31) stellte bei Rauchern von mehr als 20 Zigaretten pro Tag eine fast doppelt so hohe Leukoplakiehäufung wie bei Nichtrauchern fest.
- MARTINEZ (147) fand in Puerto Rico bei starken Rauchern ein 2,5-5 mal höheres Oralcarcinomrisiko als bei Nichtrauchern.
- GRAHAM et al. (78) ermittelten für Raucher, die täglich mehr als eine Packung Zigaretten bzw. mehr als 5 Zigarren oder Pfeifen rauchten, eine 6 mal höhere Anfälligkeit gegenüber Mundhöhlenkrebs als bei Personen, die noch nie geraucht hatten.
- VOGLER und LLOYD (254) schließlich schenkten besonders der Rauchdauer Beachtung und sehen in langjährigem Tabakkonsum eine wesentliche Ursache enoraler Carcinome.

Aus unseren Erkenntnissen (vergleiche Ergebnisse 3.7.1.3. bis 3.7.1.5.) muß gefolgert werden, daß - zumindest in unserem Patientengut - sowohl die Menge der konsumierten Tabakwaren als auch die Dauer dieser Gewohnheit von entscheidender Wichtigkeit für die Entwicklung einer Leukoplakie bzw. deren Cancerisierung sind:

Carcinompatienten und Personen mit benignen noxigenen Leukoplakien weisen höhere Tagesrauchmengen, höhere Rauchmengen im bisherigen Leben und größere Gesamtrauchdauern als ihre "gematchten" Kontrollpersonen auf.

Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien unterscheiden sich im wesentlichen in ihren Rauchgewohnheiten nicht von ihren Kontrollen.

Interessanterweise zeigt auch der Präcancerosepool kein "auffälliges" Überwiegen dieser Werte — außer bei der Untersuchung der Rauchmenge im Leben — im Vergleich zu seinen schleimhautgesunden Pendants. Dieser Befund könnte durch die Zusammensetzung der Präcancerosegruppe (nosogene und noxigene Präcancerosen) bedingt sein. Eine spätere Auswertung mit größeren Fallzahlen, die eine getrennte Betrachtung von noxigenen und nosogenen Präcancerosen ermöglicht, mag hier Klarheit bringen. Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen kommen nur durch die Männer jeder Diagnosegruppe zustande, da die Frauen dasselbe Rauchverhalten wie ihre Vergleichspersonen zeigen. Es scheint also, daß für die Ausbildung noxigener Leukoplakien bzw. die Carcinomentstehung bei Frauen nicht der Tabakkonsum, sondern andere ätiologische Faktoren verantwortlich sind.

4.7.2. Andere Inhalationsnoxen (außer Rauchen)

Die in allen 4 Leukoplakiekategorien feststellbare "auffällig" bis "hochsignifikant" höhere Exposition der Patienten gegenüber chemischen Dämpfen, Rauch und Staub, sowie Reizgasen und industriellen Schadstoffen (Variablen I1 bis I4) kann zum Teil durch die Auswahl der Kontrollgruppe bedingt sein, die Personen umfasst, welche außerordentlich selten mit obigen Stoffen in Berührung kommen (Altersheimbewohner, Angestellte, Klinikangehörige).

Daher darf die Aussagekraft dieses Befunds nicht überbewertet werden.

5. Zusammenfassung

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) durchgeführte Untersuchung (SFB 118, Projekt C1) mit dem Titel: "Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präcancerösen Leukoplakien sowie Carcinomen der Mundschleimhaut".

Vom 1.1.1976 bis zum 7.7.1980 wurden an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen 408 Patienten mit leukoplakischen Läsionen der Mundschleimhaut im Zuge einer empirischen, nicht epidemiologischen Pilotstudie untersucht. Hierzu zählen nach der im Sinne HORNSTEINS erweiterten WHO-Definition oraler Leukoplakien:

1. 177 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien (Gruppe 1)
2. 115 Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien (Gruppe 2)
3. 64 Patienten mit präcancerösen Leukoplakien (Gruppe 3)
4. 52 Patienten mit enoralen Carcinomen (Gruppe 4)

In den Gruppen 2 bis 4 dominieren die Männer — die Carcinom-Kategorie setzt sich sogar zu 86,5 % aus Männern zusammen (Männer : Frauen = 45:7) — während benigne nosogene Leukoplakien vorwiegend bei Frauen vorkommen (Männer : Frauen = 81:96).

Das durchschnittliche Lebensalter bewegt sich zwischen 47,1 Jahren (benigne noxigene Leukoplakien) und 63,0 Jahren (präcanceröse Leukoplakien). Benigne Leukoplakien (Gruppe 1 und 2) finden wir bei 28 Personen, die jünger als 30 Jahre sind. Prämaligne Affektionen und Carcinome dagegen können nur bei Probanden über 30 Jahren beobachtet werden.

Bei Personen mit benignen nosogenen Leukoplakien, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung das 50. Lebensjahr bereits überschritten haben, überwiegen die Frauen (Männer : Frauen = 40:67), was auf die Relevanz hormoneller Faktoren (Menopause) für die Entstehung von Leukoplakien hindeuten, aber auch durch die Altersstruktur der Bevölkerung der BRD bedingt sein könnte.

Die jüngeren Leukoplakieträger dieser Gruppe sind meist Männer (Männer : Frauen = 41:29).

Durch die mykologisch-kulturelle Untersuchung von Abstrichen aus leukoplakischen Schleimhautgebieten können Mundhefenbefallsraten ermittelt werden, die zwischen 32,2 % (benigne noxigene Gruppe) und 42,2 % (Präcancerosegruppe) der Patienten einer Leukoplakieklasse liegen. Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigt sich nur bei den benignen nosogenen Leukoplakien ein " auffälliger " Unterschied zwischen Patienten und schleimhautgesunden Pendants. In dieser Gruppe treten Mundhefen v.a. bei Patienten über 50 auf, während in den anderen Leukoplakieklassen alte und junge Patienten gleich oft befallen werden. Dies ist möglicherweise auf eine in Gruppe 1 häufig feststellbare vorausgegangene lokale Steroidmedikation zurückzuführen. Ein positiver Pilznachweis kommt in den meisten Fällen durch Vertreter der Gattung *Candida albicans* zustande, d.h. dieser Hefepilz ist häufiger als andere Arten auf oralen Leukoplakien zu finden.

Benigne nosogene Leukoplakien erweisen sich zu 90,4 % (160 von 177) als Varianten des enoralen Lichen ruber; den größten Anteil stellt der Lichen planus mucosae ($n = 92$ von $160 = 57,50\%$), wogegen die pemphigoide ($n = 32$ von $160 = 20,00\%$) und die atrophische Form ($n = 36$ von $160 = 22,50\%$) in den Hintergrund treten. Die verbleibenden 9,6 % ($= 17$ von 177) verteilen sich auf folgende Grundkrankheiten: Lupus erythematoses (3), Viruspapillom (3), Verruca vulgaris (2), Glossitis rhombica mediana (2), Gingivitis desquamativa (1), spezifisches Infiltrat bei Immunocytom (1), Schleimgranulom (1), Pemphigus vulgaris (1), weißer Schleimhautnävus (1), Schleimhautfibrom (1), sowie ein Patient, dessen Grundkrankheit nicht eruierbar ist.

49 der 64 Angehörigen des Präcancerosepools weisen Atypien des Dysplasiegrads 1 auf, 11 haben Dysplasiegrad 2 und nur bei 4 Personen kann der Dysplasiegrad 3 histologisch gesichert werden.

Die hohe Zahl der Präcancerosen mit Dysplasiegrad 1 muß zum Anlaß genommen werden, auch bei klinisch unverdächtigen Leukoplakien eine bioptische Abklärung zu fordern, da diese kleinen Atypiezoonen für den Kliniker oft unsichtbar und nur durch mikroskopisch-histologische Spezialuntersuchungen zu erkennen sind.

Als Vorstufen der prämaligen Affektionen sind bei 48 Probanden noxigene Leukoplakien, bei 14 dagegen nosogene Leukoplakien feststellbar (2 mal ist der Typ der Ausgangsläsion nicht zu ermitteln). Die Untergruppe der nosogenen Präcancerosen geht größtenteils auf den Lichen planus mucosae zurück (8 Fälle), während die Grundkrankheit Lichen planus partim pemphigoides bzw. Lichen planus partim atrophicus nur 3 bzw. 2 mal auftritt. Eine Präcancerose ist auf dem Boden eines Lupus erythematoses entstanden.

Die Zählung aller leukoplakischen Läsionen der Patienten und ihrer Lokalisation in der Mundhöhle ergibt folgendes Bild:

1. 75,4 % (582 von 772) der benignen nosogenen und 75,5 % (361 von 478) der benignen noxigenen Leukoplakien liegen in " oberen " Bereichen der Mundhöhle (Gaumen, Alveolarkamm und Gingiva oben, Retromolaregebiet, Wange, Retrokommissuralregion und Oberlippenschleimhaut).

Im Gegensatz dazu sind prämalige Leukoplakien und Carcinome vorwiegend in " unteren " Abschnitten des Cavum oris lokalisiert (Mundboden, Alveolarkamm und Gingiva unten, Unterlippenschleimhaut sowie Zunge): 52,3 % (56 von 107) der präcancerösen und 67,0 % (65 von 97) der carcinomatösen Affektionen.

2. Benigne Leukoplakien befallen meist größere Areale der Mundhöhle. Dies wird beim Vergleich der Zahl der Patienten einer Gruppe mit der Anzahl der in allen 4 Kategorien vorkommenden Leukoplakie-Lokalisationen dieser Klassifizierung deutlich:

Gruppe 1: 177 Patienten - 772 Lokalisationen

Gruppe 2: 115 Patienten - 478 Lokalisationen

Gruppe 3: 64 Patienten - 107 Lokalisationen

Gruppe 4: 52 Patienten - 97 Lokalisationen

D.h.: Den 177 Patienten des nosogenen Pools stehen 772 nosogene Leukoplakien gegenüber, wogegen der Carcinomgruppe mit 52 Personen nur 97 Carcinomlokalisationen entsprechen.

3. Bei den benignen Formen dominiert klar die Lokalisation " Wange ". Dagegen treten die Diagnosegruppen 3 und 4 in etwa 50 % aller an weichem Gaumen, Zungengrund und Zungenunterseite gelegenen Leukoplakien auf. Am Mundboden manifestieren sich auffallend mehr prä-maligne und maligne Läsionen als benigne (Verhältnis benigne : (prä-)maligne = 18:35). Dieser Befund weist in unserem Patientengut den Mundboden als die Stelle mit der größten Entartungswahrscheinlichkeit aus.

Aus 1 bis 3 kann gefolgert werden, daß großflächige, in oberen Mundhöhlenpartien gelegene Leukoplakien in ihrer Prognose meist günstiger einzuschätzen sind als kleinere, in unteren Bereichen (insbesondere am Mundboden) gelegene Affektionen. Diese Feststellung kann jedoch nicht die histologische Sicherung des Befunds ersetzen.

Besondere Aufmerksamkeit wird in dieser Arbeit der Erforschung des Einflusses von Inhalationsnoxen auf die Entstehung und Entwicklung oraler Leukoplakien gewidmet. Dabei nimmt die Untersuchung der Unterschiede zwischen den 4 Diagnosegruppen bezüglich der Rauchgewohnheiten breiten Raum ein:

- Die Frage, ob sie in einem beliebigen Abschnitt ihres Lebens geraucht haben, beantworten 74,6 % (85 von 115) der Personen mit benignen noxigenen Leukoplakien, 59,4 % (38 von 64) der Träger präcanceröser Läsionen sowie 82,7 % (43 von 52) der Carcinompatienten mit " ja ". Nur die Gruppe mit benignen nosogenen Leukoplakien beinhaltet mehr Nichtraucher als Raucher (Raucher: 79 von 177 = 44,9 %).
- Bei den Rauchern aller 4 Leukoplakie-Kategorien ist das bevorzugte Rauchmedium die Filterzigarette; in den Klassen 3 und 4 verzeichnen wir aber eine Hinwendung zu stärkeren Rauchmedien wie Zigarre und Pfeife.

- Zur Ermittlung von Rauchmengen wird folgende Umrechnung eingeführt:
 - 1 Zigarette ohne Filter = 2 Zigarettenäquivalente
 - 1 Zigarre = 5 Zigarettenäquivalente
 - 1 Pfeife = 5 Zigarettenäquivalente
- In den Diagnosegruppen 3 und 4 herrschen starke Raucher vor: Es gibt hier keinen einzigen Tabakkonsumenten, dessen maximale Tagesrauchmenge weniger als 10 Zigarettenäquivalente beträgt und nur 16 von 38 (Gruppe 3) bzw. 16 von 43 (Gruppe 4) Rauchern haben im bisherigen Leben weniger als 250 000 Zigarettenäquivalente konsumiert.
- Träger benigner noxigener Leukoplakien und Carcinompatienten unterscheiden sich auffällig von ihren alters- und geschlechtsäquivalenten Kontrollgruppen: Die maximale Tagesrauchmenge liegt um 8-11 Zigarettenäquivalente höher, Patienten dieser Gruppe rauchen länger und ihre Gesamtrauchmenge überschreitet die ihrer Kontrollen um 60 000 bzw. 130 000 Zigarettenäquivalente.
- Die Klasse der Personen mit präcancerösen Mundschleimhautläsionen hat im bisherigen Leben mehr geraucht als ihr Kontrollkontingent, zeigt aber in der Rauchdauer und der maximalen Tagesrauchmenge keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.
- Die nosogenen Patienten rauchten im letzten Jahr vor der Erfassung für diese Studie zwar weniger als ihre Vergleichsgruppe, unterscheiden sich aber ansonsten nicht von ihr.
- Alle diese Ergebnisse kommen jeweils durch die Männer jeder Gruppe zustande, da sich die Frauen in keinem der obigen Parameter deutlich von ihren Kontrollpersonen abheben. Daraus ist zu schließen, daß bei Frauen andere Faktoren die maligne Transformation bewirken.
- Die Gesamtrauchmenge scheint für die Entstehung einer Leukoplakie von größerer Bedeutung zu sein als die in den letzten Jahren vor dem Auftreten der Läsion gerauchte Zigarettenäquivalenmenge, da sich die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bei der Gesamtrauchmenge am klarsten abzeichnen.

Die Befragung der Patienten hinsichtlich ihrer Exposition gegenüber anderen Inhalationsnoxen wie chemischen Dämpfen, Reizgasen, Rauch und Staub u.ä. erbringt, verglichen mit ihren Kontrollen, in allen 4 Diagnosegruppen ein " auffälliges " bis " hochsignifikantes " Supremat der Leukoplakieträger, jedoch mag dieses Resultat bedingt sein durch die spezifische Zusammensetzung der Kontrollgruppe (Angestellte, Klinikangehörige).

Ergebnisse stichwortartig zusammengefasst:

1. Patientengut:

Die 408 Patienten mit oralen Leukoplakien verteilen sich auf folgende Diagnosegruppen:

- Gruppe 1: 177 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien
- Gruppe 2: 115 Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien
- Gruppe 3: 64 Patienten mit präcancerösen Leukoplakien
- Gruppe 4: 52 Patienten mit enoralen Carcinomen

2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

In Gruppe 1 Überwiegen die Frauen; alle anderen Diagnosegruppen enthalten mehr Männer. Die Präcancerosegruppe weist mit 63,0 Jahren das höchste, die noxigene Gruppe mit 47,1 Jahren das niedrigste Durchschnittsalter auf. Benigne Leukoplakien (Gruppe 1 und 2) finden sich auch bei Patienten unter 30; (prä-)maligne Läsionen dagegen sind nur bei älteren Personen zu beobachten.

3. Orale Hefepilzbesiedlung:

Die durch Schleimhautabstriche nachweisbare orale Hefepilzbesiedlung variiert in den Diagnosegruppen von 32,2 (Gruppe 2) bis 42,2 % (Gruppe 3) aber nur Gruppe 1 verzeichnet statistisch häufiger einen oralen Pilzbefall als die Kontrollgruppe. Die am häufigsten auf oralen Leukoplakien gefundene Mundhefenart ist *Candida albicans*.

4. Grundkrankheiten benignen nosogener Leukoplakien:

160 der 177 Fälle mit benignen nosogenen Leukoplakien lassen sich auf eine Form des Lichen ruber zurückführen, wobei der Lichen planus mucosae mit 92 Fällen dominiert.

5. Differenzierung der Präcancerosegruppe:

Von den 64 Patienten mit oralen Präcancerosen haben 49 Läsionen des Dysplasiegrads 1, 11 Personen haben Präcancerosen mit Dysplasiegrad 2 und nur 4 Atypien vom Dysplasiegrad 3. 48 der 64 Präcancerosefälle gehen auf eine noxigene, 14 auf eine nosogene Leukoplakie zurück.

6. Lokalisationen der Leukoplakien:

75 % aller benignen Leukoplakien liegen in der oberen Mundhöhle (inclusive Wange), Präcancerosen bzw. Carcinome bevorzugen untere Areale (52 bzw. 63 %). Der Großteil der benignen Affektionen findet sich an der Wange, während am weichen Gaumen, Züngengrund, Zungenunterseite und v.a. am Mundboden gelegene Läsionen präcancerose- bzw. carcinomverdächtig sind. Je kleinflächiger eine Leukoplakie, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Cancerisierung.

7. Inhalationsnoxen:

Nur Gruppe 1 umfasst mehr Nichtraucher als Raucher. In allen anderen Diagnosegruppen herrschen Raucher vor (Raucher: Gr.2: 74,6 %; Gr.3: 59,4 %; Gr.4: 82,7 %;).

Die Raucher der 4 Leukoplakiekategorien bevorzugen die Filterzigarette, jedoch tendieren Raucher mit prämaligen und malignen Mundschleimhautbefunden stärker als die Träger benigner Leukoplakien zu "härteren" Tabakwaren (Zigarre, Pfeife).

Der Vergleich mit der Kontrollgruppe liefert folgende Resultate:

- a) Patienten der Gruppen 2 und 4 rauchen länger und ihre Gesamtrauchmenge im Leben bzw. ihre maximale Tagesrauchmenge übersteigt deutlich die Werte der Kontrollgruppe.
- b) Träger von nosogenen Leukoplakien unterscheiden sich in keinem der genannten Parameter von der Vergleichsgruppe.

- c) Dasselbe gilt für die Präcancerosepatienten (Ausnahme: Ihre Gesamtrauchmenge ist größer als die ihrer Kontrollen.).
- d) Die Gesamtrauchmenge ist zur Differenzierung der Leukoplakie-
klassen besser geeignet als die Menge der in letzter Zeit
konsumierten Tabakwaren.
- e) Die Frauen in den Diagnosegruppen unterscheiden sich in ihren
Rauchgewohnheiten nicht von ihren Kontrollen; hier sind also
wahrscheinlich andere Ursachen für die Entstehung der Leuko-
plakie verantwortlich.

6. Anhänge

Gliederung der Dokumentation für Leukoplakie-Studie (SFB Proj. C 1)

EE	10	ALLGEMEINES
DE	01	Angaben zur Person
	02	Familienanamnese
	20	ANAMNESE
	01	Allgemeines
	02	Arzneimittel
	03	Inhalationsnoxen (Rauchen u. and.)
	04	Alkoholanamnese - Eß- u. Trinkgewohnheiten
	30	DIAGNOSTIK
	01	Laborwerte, Foto, Rö.
	02	HNO-Bogen
	03	Zahnbogen
	04	Befunde - Lichteinflüsse
	05	Kriterien der Leukoplakie (Lokalisation, Begrenzung, Form, Oberfläche, Niveau Größe, klin.V.Diagn., Toluidinblauf., Cytologie)
	06	Probeexcision - HAR-Kontrolle - Diagnose
	07	Enddiagnosen
	40	THERAPIE
	01	Therap.- u. andere Maßnahmen

¹⁾ Der Erhebungsbogen ist nur auszugsweise dargestellt, da nicht alle abgefragten Parameter in dieser Arbeit Verwendung finden !

WIRD IN DOKUMENTATION AUSGEFÜLLT:

Geburtsname bei Verheirateten

ZK Nr.

--	--	--	--	--	--

 21

KB Nr.

				Jg.			31
--	--	--	--	-----	--	--	----

Ambulanz Nr. Jg. 39
(bei nur ambul. Pat.)

Geschlecht (1=männl., 2=weibl.) W1 40

lehrling (0=Einling, 1=1.v. Mehr1., 2=2.v. Mehr1., 9=9. v. Ang.)

Geburtsdatum 43 45 47

Alter (vollendetes Lebensjahr bei Untersuchung) W 2 49

VON HIER AB WIRD VOM ARZT AUSGEFÜLLT:

Beruf, jetziger, Klartext 51

Beruf, früherer ,Klartext	s.Berufsschlüssel	53
-------------------------------------	-------------------	----

Hobbies, welche, Klartext

Lichtexposition bei Hobby 0=nein, 1=ja, 9=k.A.

Inhalationsnoxen bei Hobby 0=nein, 1=ja, 9=k.A. 55

Körpergröße	in cm				58
-------------	-------	--	--	--	----

Körpergewicht in kg 61

Übergewicht (NW=Bezug auf Körpergröße, in kg angeben)

Untersucher :

S 1	F 2	C 3	1 4	5	6	7	8	9	2 10	0 11	2 12	3 13	14	15	Tag 16	17	Monat 18	19	Jahr 20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, Rauchen

Raucher oder früher Raucher falls ja, Fragen 23 - 57 beantw. Mit wieviel Jahren wurde mit dem regelmäßigen Rauchen begonnen	O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten	T1 22 25
--	--	---

seit	Dauer in Monaten	mit	Zigaretten ohne Filter pro Tag	Zigarren u. Zigarillos pro Tag	Anzahl Pfeifen pro Tag	Inhal. 0=nein 1=ja 9=k.A.
jetzt	2 28	3 30	4 32	5 34	6 36	7 37
davor MAXIMUM	8 40	9 42	10 44	11 46	12 48	49 T13

Wurde Rauchen eingeschränkt seit wann Warum, Klartext Wurde Rauchen völlig eingestellt Beit wann Warum, Klartext	O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten, bei plötzl. Einst. d. Rauchens = 999	T14 50 53 T15 54 57
--	---	--

<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;">S</td> <td style="width:25%; text-align: center;">F</td> <td style="width:25%; text-align: center;">C</td> <td style="width:25%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </table>	S	F	C	1	1	2	3	4	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> </table>					5	6	7	8	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> </table>					9	10	11	12	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;">2</td> <td style="width:25%; text-align: center;">3</td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">14</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> </table>	2	3			12	13	14	15	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">16</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">19</td> </tr> </table>					16	17	18	19	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">21</td> <td style="text-align: center;">22</td> <td style="text-align: center;">23</td> </tr> </table>					20	21	22	23
S	F	C	1																																																		
1	2	3	4																																																		
5	6	7	8																																																		
9	10	11	12																																																		
2	3																																																				
12	13	14	15																																																		
16	17	18	19																																																		
20	21	22	23																																																		
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum																																														

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, berufliche und andere außer Rauchen

<u>Berufl.u.and.</u> <u>Inhalationsnoxen</u> <u>außer Rauchen</u> a) Chem. Dämpfe wie lange	O=nein 1=ja 9=k.A. I1	58 welche, Klartext in Monaten	61
b) <u>Reizgase</u> wie lange	O=nein, 1=ja, 9=k.A. I2	62 welche, Klartext in Monaten	65
c) <u>Rauch u.Staub</u> wie lange	O=nein, 1=ja, 9=k.A. I3	66 welche, Klartext in Monaten	69
e) <u>Wohnort in</u> <u>Industriegebieten</u> (z.B.Ruhrgebiet, Nähe v.Chem. Fabrik etc.) wie lange	O=nein, 1=ja, 9=k.A. I4	70 Klartext in Monaten	73

S	F	C	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
Proj.-Nr.												Pat.Nr.		L o K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum		
DIAGNOSTIK: Kriterien der Leukoplakie																										

FOTO

A) Anzahl der Leukoplakien 3 B) Beurteilg. d. einzelnen Leukoplak. C) Schwarz-weiß-Foto
s. unten

Lokalisationschlüssel:

21=harter Gaumen 31=Gingiva oben 41=Wange vorne 51=Oberlippe:Schleimhaut 61=Zunge:Rand
22=weicher Gaumen 32=Gingiva unten 42=Wange hinten 52=Oberlippe:Lippenrot 62=Zunge:Grund
23=Mundboden 33=Alveolarkamm ob 53=Unterlippe:Schleimhaut 63=Zunge:Mitte
24=retromolar 34 " 44 54=Unterlippe:Lippenrot 64=Zunge:Mitte
99=k. A.

Nr.	Lokalisation	Seite	Begrenzung	Form	Oberfläche	Niveau	Größe	klin. V. Diag.	Toluidin	Cytologie	
	s. Lokalisationsschl.	1=li 2=re	1=scharf 2=verwasch. 3=1+2	1=rd.-ov 2=streif 3=biz.-arb. 3=1+2 4=fläch.	1=glat 2=gefurcht 3=verruc. papill. 4=eros. ulc. 5=polypös	1=flach erh. 2=einges. (eros. ulc.) 3=1+2 4=tum. (nod. exophyt.)	1=b. 10mm 2=10-20mm 3=20mm fläch-chenh. 4=streifig. n. klass. (also: 11, 12, 13)	01=erbl. L. 02=endog. irr. L. 03=exog. irr. L. 04=Präkanz. L. Entartg. =Schl. +10	1=negativ 2=fraglich 3=positiv	On. durchg. Pap. 1-5	
25	LK 1	27	SK 28	29	30	31	32	33	K 1	36	37
40	LK 2	42	SK 43	44	45	46	47	48	K 2	51	52
55	LK 3	57	SK 58	59	60	61	62	63	K 3	66	67
23	LK 4	25	SK 26	27	28	29	30	31	K 4	34	35
5	LK 5	40	SK 41	42	43	44	45	46	K 5	49	50
53	LK 6	55	SK 56	57	58	59	60	61	K 6	64	65
23	LK 7	25	SK 26	27	28	29	30	31	K 7	34	35
38	LK 8	40	SK 41	42	43	44	45	46	K 8	49	50
53	LK 9	55	SK 56	57	58	59	60	61	K 9	64	65
21	LK 10	25	SK 26	27	28	29	30	31	K 10	34	35

ANHANG 2: Mittelwerte und Vertrauensbereiche der Differenzvariablen

1. DZAE_{MAX} = Differenzvariable der maximalen Tagesrauchmenge:

	F R A U E N		M Ä N N E R		A L L E F Ä L L E	
	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich
NOSOGEN	-0,188	±2,143	0,259	±6,506	0,017	±3,186
NOXIGEN	2,700	±5,426	11,173	±7,314	8,226	±5,169
PRÄCANC.	1,348	±6,728	7,951	±10,629	5,578	±7,230
CARCINOM	4,571	±10,988	12,022	±10,371	11,019	±9,095

2. DZAE_L = Differenzvariable der Gesamtrauchmenge im Leben:

	F R A U E N		M Ä N N E R		A L L E F Ä L L E	
	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich
NOSOGEN	6 961	±13 664	-23 746	±51 763	-7 091	±24 846
NOXIGEN	25 625	±29 930	77 621	±66 270	59 536	±44 579
PRÄCANC.	40 875	±73 648	137 455	±154 287	102 747	±102 466
CARCINOM	49 953	±99 151	140 710	±122 311	128 493	±106 772

3. DZM₁ = Differenzvariable der Rauchmenge im letzten Jahr:

	F R A U E N		M Ä N N E R		A L L E F Ä L L E	
	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich	Mittelwerte	Vertr.-bereich
NOSOGEN	-279	±675	-2181	±1867	-1149	±938
NOXIGEN	1154	±1959	1754	±2576	1546	±1808
PRÄCANC.	373	±2311	461	±3017	430	±2091
CARCINOM	886	±2975	1051	±3856	1029	±3353

4. DZM5 = Differenzvariable der Rauchmenge in den letzten 5 Jahren:

	F R A U E N		M Ä N N E R		A L L E F Ä L L E	
	Mittel- werte	Vertr.- bereich	Mittel- werte	Vertr.- bereich	Mittel- werte	Vertr.- bereich
NOSOGEN	-1 133	±3 298	-9 004	±9 610	-4 735	±4 769
NOXIGEN	5 352	±8 473	11 797	±13 570	9 555	±9 318
PRÄCANC.	2 658	±12 033	9 132	±16 595	6 806	±11 437
CARCINOM	4 432	±14 877	9 771	±19 534	9 052	±16 990

5. DRH = Differenzvariable der Gesamtrauchdauer im Leben:

	F R A U E N		M Ä N N E R		A L L E F Ä L L E	
	Mittel- werte	Vertr.- bereich	Mittel- werte	Vertr.- bereich	Mittel- werte	Vertr.- bereich
NOSOGEN	8,083	±34,798	-8,728	±46,127	0,390	±28,261
NOXIGEN	36,600	±54,194	41,867	±46,505	40,035	±35,570
PRÄCANC.	-3,130	±73,471	44,219	±89,944	27,203	±63,251
CARCINOM	-12,000	±85,897	105,422	±78,214	89,615	±69,355

Angaben bei den Differenzvariablen 1. bis 4. in Zigarettenäquivalenten.

Angaben bei der Differenzvariable 5. in Monaten.

7. Literatur

1. ACKERMAN, L.V., JOHNSON, R.: Present-day-concepts on intraoral histopathology.
In: Proceed Second National Cancer Conference,
New York, 1954. American Cancer Society, Inc.,
pp. 403-414
2. ACKERMAN, L.V., MCGAVRAN, M.H.: Proliferating benign and malignant epithelial lesions of the oral cavity.
J Oral Surg Oral Med Oral Path 16, 400 (1958)
3. ALUBAIDY, S.S., NALLY, F.F.: Oral lichen planus - a clinical evaluation of 120 cases over a 12-year period.
J Ir Dent Assoc 20, 257 (1974)
4. ALVARES, O.F., SKOUGAARD, M.R., PINDBORG, J.J., ROED-PETERSEN, B.:
In vitro incorporation of tritiated thymidine in
oral homogenous leukoplakias.
Scand J Dent Res 80, 510 (1972)
5. ANASTASOV, A., POPOFF, K., ANDREEV, V., IVANOV, J.: A clinical and morphological study concerning the cancerization of leukoplakia.
Stomatologica (Bucur.) 20, 249 (1973)
6. ANDRÄ, A.: Die Leukoplakie der Mundschleimhaut als Präcancerose.
Dtsch Gesundheitswesen 28, 2057 (1973)
7. ASTRUP, P., HUGOD, C.: Exposure of rabbits to carbon monoxide and other gas phase constituents of tobacco smoke.
Münch Med Wschr 122, Suppl. 1 (1980)
8. ATKINSON, L., CHESTER, I.C., SMYTH, F.G., SELDAM, T.R.E.J.:
Oral cancer in New Guinea: A study in demography and etiology.
Cancer 17, 1289 (1964)
9. AXELL, T.: A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population.
Odont Rev 27, Suppl. 36 (1976)
10. BADEN, E.: Die Präcancerosen der Mundhöhle. Vortrag 24.4.75,
Dermatologische Universitätsklinik Erlangen
11. BALLARD, B.R., SUESS, G.R., PICKREN, J.W., GREENE, G.W., SHEDD, D.P.:
Squamous-cell carcinoma of the floor of mouth.
Oral Surg 45, 568 (1978)
12. BANOCZY, J., CSIBA, A.: Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia.
Cancer 29, 1230 (1972)
13. BANOCZY, J., SUGAR, L.: Longitudinal studies in oral leukoplakia.
J Oral Path 1, 265 (1972)

14. BANOCZY, J., SUGAR, L.: Progressive and regressive changes in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies.
Commun Dent Oral Epidemiol 3, 194 (1975)
15. BANOCZY, J., CSIBA, A.: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 120 cases.
Oral Surg Oral Med Oral Path 42, 766 (1976)
16. BANOCZY, J., RIGD, O.: Comparative cytologic and histologic studies in oral leukoplakia.
Acta cytologica (Baltimore) 20, 308 (1976)
17. BANOCZY, J.: Orale Leukoplakien.
Vortrag 2.7.76, Dermatologische Klinik Erlangen
18. BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia.
J Max Fac Surg 5, 69 (1977)
19. BAUER, E.: Der isolierte orale Lichen planus und seine Bedeutung für den Zahnarzt.
Zahnärztl Praxis 21, 289 (1970)
20. BERGE, T., CEDERQUIST, L., SCHÖNEBECK, J.: Multiple Primary Malignant Tumours.
Acta Path Microbiol Scand 76, 171 (1969)
21. BERNDT, H., ROTH, J.: Multiple primäre Krebse.
Arch Geschwulstforschung 34, 362 (1968)
22. BERNIER, I. L.: The management of oral disease.
Mosby Co., St. Louis (1955)
23. BEST, E. W. R., JOSIE, G. H., WALKER, C. B.: A Canadian study of mortality in relation to smoking habits, a preliminary report.
Canad J Pub Health 52, 99 (1961)
24. BEUTEL, P., KÜFFNER, H., SCHUBÖ, W.: Statistik Programm-System für Sozialwissenschaften nach N. H. NIE und C. H. HULL - Eine Beschreibung der Programmversionen 6, 7 und 8.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-New York, 3. Auflage (1980)
25. BHARGAVA, K., SMITH, L. W., MANI, N. J. et al.: A follow-up study of oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers of Gujjarat, India.
Ind J Cancer 12, 124 (1975)
26. BOS, I.: Orale Mucosa als lympho-retikulo-epitheliales Immunsystem. Experimentelle Untersuchungen über die Abwehrmechanismen der Mundschleimhaut.
Dissertation Hamburg (1978)
27. BROCHERIOU, C., CHOMETTE, G., CERNEA, P., AURID, A., HELENON, R.: Cancer in situ et micro-invasif de la cavité buccale.
Path Mikrobiol 39, 214 (1973)

28. BRODERS, A.C.: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium.
J.A.M.A. 99, 1670 (1932)
29. BROWN, R.L. et al.: Snuff dippers's intraoral cancer; clinical characteristics and response to therapy.
Cancer 18, 2 (1965)
30. BRUSZT, P.: Stomato-onkologische Reihenuntersuchungen in sieben Gemeinden Südgarns.
Schweiz Mschr Zahnheilk 72, 758 (1962)
31. BRÜNING, H.: Poliklinische Pilotstudie über die Häufigkeit oraler Leukoplakien (insbesondere präkanzeröser und frühkanzeröser Leukoplakien) im Krankengut der Univ.- Zahn- Mund- Kiefer- Klinik Erlangen.
Dissertation 1979
32. BUDNER, L.A.: Effects of smoking on the oral mucosa.
Oral Surg Oral Med Oral Path 8, 1026 (1955)
33. BUDTZ-JÜRGENSEN, E.: Immune response to Candida albicans in monkeys with experimental candidiasis in the palate.
Scand J Dent Res 81, 360 (1973)
34. BUREAU, Y., BARRIERE, H., LITOUX, P., BUREAU, B.: Epithelioma spino-cellulaire sur lichen plan buccal.
Bull Derm Syph 77, 128 (1970)
35. BURKHARDT, A., SEIFERT, G.: Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakien.
Dtsch Med Wschr 102, 223 (1977)
36. BURKHARDT, A.: Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien: Ultrastrukturelle und immunpathologische Aspekte.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-New York (1980)
37. BURRY, J.N.: Ulcerative lichenoid eruption from Methyldopa.
Arch Dermatol 112, 880 (1976)
38. CADY, B., CATLIN, D.: Epidermoid carcinoma of the gum.
A 20-year survey.
Cancer (Philad.) 23, 551 (1969)
39. CASTERMANS-ELLAS, S., CASTERMANS, A.: Pratique journaliere: Appreciation du risque oncologique du lichen plan buccal.
Rev Belge Med Dent 30, 33 (1975)
40. CAWSON, R.: Chronic oral candidiasis and leukoplakia.
Oral Surg Oral Med Oral Path 22, 582 (1966)
41. CAWSON, R., LEHNER, T.: Chronic hyperplastic candidiasis - candidal leukoplakia.
Brit J Derm 80, 9 (1968)

42. CAWSON, R.: Leukoplakia and oral cancer.
Proc Roy Soc Med 62, 610 (1969)
43. CHAWLA, T.N., MATHUR, M.N., MISRA, R.K.: Oral environmental influence in the causation of leukoplakia. A study of tobacco, quid, and bethe! chewing.
J Ind Dent Assoc 41, 63 (1969)
44. COLOMB, H., DEPLAGNE, H., VALIGNAT, P., LATARCHE, M.: Lichen lingual familial facteurs psychosomatiques communs.
Bull Derm Syph 79, 424 (1972)
45. COOKE, R.A.: Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua-New Guinea.
Cancer 24, 397 (1969)
46. COTTON, D.W.K., HURK van den, J.M.A., STAAK van der, W.B.J.M.: Lichen planus; an inborn error of metabolism.
Brit J Dermatol 87, 341 (1972)
47. DABELSTEEN, E., ROED-PETERSEN, B., SMITH, J., PINDBORG, J.J.: The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias.
Brit J Cancer 25, 21 (1971)
48. DAFTARY, D.K., MEHTA, F.S., GUPTA, P.C., PINDBORG, J.J.: The presence of Candida in 723 oral leukoplakias among Indian villagers.
Scand J Dent Res 80, 75 (1972)
49. DEGOS, R., TOURAINE, R., ESCANDE, J.P., DELZANT, O.: Moniliase buccale hyperkeratosique avec anergie cutanee.
Ann Derm Syph (Paris) 97, 316 (1970)
50. DEPAOLI, M.: Lichen ruber planus familiare.
Minerva Derm (Torino) 45, 11 (1970)
51. DIETZ, M.: Isolierter Lichen ruber planus der Mundschleimhaut nach Arsenmedikation.
Zentralbl Haut-Geschlechtskr 95, 176 (1956)
52. DOLL, R., HILL, A.B.: Lung cancer and other causes of death in relation to smoking.
Brit Med J 2, 1071 (1956)
53. DORN, H.F.: The mortality of smokers and non-smokers.
Proc Soc Stat Sect Amer Stat Assn 34-71 (1958)
54. DUNN, J.E.Jr., BUELL, P., BRESLOW, L.: California State Department of Public Health. Special report to the Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health.
55. DUPERRAT, B., PUISSANT, A., DAVID, V., BERNAU, D., SAURAT, J.H.: Lichen érosiv des orteils avec diabète et hypertension artérielle.
Bull Dermatol Syph 79, 614 (1972)

56. DUPONT, A.: Lichen plan familial.
Arch Belg Dermatol 28, 171 (1972)
57. EASSON, E.C., PALMER, M.K.: Prognostic factors in oral cancer.
Clin Oncol 2, 191 (1976)
58. EINHORN, J., WERSÄLL, J.: Oral carcinoma in cases of leukoplakia of the oral mucosa.
Acta Oto-Laryng (Stockholm) 224, 20 (1966)
59. EINHORN, J., WERSÄLL, J.: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa.
Cancer 20, 2189 (1967)
60. ESSER, E., SCHREY, M.: Die Lokalbehandlung der intraoralen Leukoplakie mit Vitamin-A-Säure.
Dtsch Zahnärztl Z 28, 1026 (1973)
61. EYRE, J., NALLY, F.F.: Oral candidosis and carcinoma.
Brit J Derm 85, 73 (1971)
62. FALK, H.L., TREMER, H.M., KOTIN, P.: Effect of cigarette smoke and its constituents on ciliated mucus-secreting epithelium.
J Nat Cancer Inst 23, 999 (1959)
63. FASSKE, E., HAHN, W., MORGENROT, K., THEMANN, H.: Die formale und kausale Genese der Leukoplakia oris.
Z Haut u Geschlechtskr 26, 339 (1959)
64. FLAMANT, R., HAYEM, M., LAZAR, P., DENOIX, P.: Cancer of the Tongue. A study of 904 Cases.
Cancer 17, 377 (1964)
65. FONTS, E. et al.: Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity.
Cancer 23, 152 (1969)
66. FORLEN, H.P., HORNSTEIN, O., STÜTTGEN, G.: Betelkauen und Leukoplakie.
Arch Klin Exp Derm 221, 463 (1965)
67. FOX, A.: Archivauszug.
J Amer Med Ass 85, 1523 (1925)
68. FREEDMAN, B.S., SHKLAR, G.: Alcohol and hamster buccal pouch carcinogenesis.
Oral Surgery 46, 794 (1978)
69. FRITHIOF, L., LAGERLOF, B., WERSÄLL, J.: Electron microscopical observations on hyperkeratinization of oral mucosa.
Acta Oto-Laryng (Stockholm) 188, 423 (1964)
70. FULLING, H.J.: Cancer Development in Oral Lichen Planus.
Arch Derm 108, 667 (1973)

71. GANGADHARAN, P., PAYMASTER, J.C.: Leukoplakia - An epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India.
Brit J Cancer 25, 657 (1971)
72. GIGLIARDI, M.R., MONGINI, F., MELA, F.: Rilievi su una casistica di lesioni cosedetti leucoplasiche de cavo orale.
Cancro 19, 567 (1966)
73. GILLESPIE, G.: Renewal of buccal epithelium.
Oral Surg 27, 83 (1969)
74. GOETHALS, P.L. et al.: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity.
Amer J Surg 106, 845 (1963)
75. GORLIN, R.J.: Bowen's disease of the mucous membrane of the mouth.
Oral Surg Oral Med Oral Path 3, 35 (1950)
76. GOTTRON, A., SCHÖNFELD, W., OBERSTE-LEHN, H.: Dermatologie und Venerologie.
Thieme Verlag Band II/2, 1958
77. GOUGEROT, H., BLUM, P., DUREL, P.: Lichen corne et verruqueux, lichen spinulosus, lichen plan et pigmente postaurique.
Revue Fran Derm Vener 11, 27 (1935)
78. GRAHAM, S., DAYAL, H., ROHRER, T., SWANSON, M., SULTZ, H., SHEDD, D., FISCHMAN, S.: Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer.
J Natl Cancer Inst 59, 1611 (1977)
79. GREITHER, A.: Leukoplakien der Lippen und der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztl Z 25, 961 (1970)
80. GRINSPAN, T., DIAZ, J., VILLAPOL, L.O., SCHNEIDERMAN, J., BERDICHESKY, R., PALESE, D., FAERMAN, J.: Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association a un diabete.
Bull Soc Franc Derm Syph 73, 898 (1966)
81. GÜNTHER, S.: Über Wirksamkeit der Vitamin-A-Säure bei Erkrankungen der Mundschleimhaut: Lichen ruber planus, Leukoplakien und Lingua geographica.
Z Hautkr 30, 41 (1975)
82. HADIDA, M., SAYAG, J.: Recidive de lichen plan après injection d'alpha-chymotrypsine.
Bull Dermatol Syph 77, 525 (1970)
83. HAHN, W.: Vergleichende histologische und exfoliativ-cytologische Untersuchungen an Leukoplakien der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztl Z 16, 698 (1962)

84. HAMMOND, E.C.: Special report to the Surgeon General's
Advisory Committee on Smoking and Health.
85. HAMMOND, E.C., HORN, D.: Smoking and death rates - report on
forty-four months of follow-up on 187 783 men.
Part 2: Death rates by cause. Part 1: Total mortality.
J.A.M.A. 166, 1159; 1294 (1958)
86. HAMNER, J.E., VILLEGAS, O.L.: The effect of coca leaf chewing
on the buccal mucosa of Aymara and Quechua Indians
in Bolivia.
Oral Surg Oral Med Oral Path 28, 287 (1969)
87. HAMNER, J.E., MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., DAFTARY, D.K.:
An epidemiologic and histopathologic study of leuko-
edema among 50,915 rural Indian villagers.
Oral Surg Oral Med Oral Path 32, 58 (1971)
88. HASHIMOTO, I., FUKUSHI, G.: Candida-Leukoplakie.
Hautarzt 23, 419 (1972)
89. HASHIMOTO, K. et al.: Electron microscopic studies of oral
benign leukoplakia.
Oral Surg Oral Med Oral Path 25, 901 (1968)
90. HAUSAMEN, J.E.: Kyro-chirurgische Behandlung von Leukoplakien
der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztl Z 28, 1032 (1975)
91. HAYES, R.L., ROTH, D.: Acridine binding of buccal cells and
"field alteration" associated with oral cancer.
A review.
Oral Surg 36, 517 (1973)
92. HAYWARD, J.R., REGEZI, J.A., ARBOR, A.: Oral dysplasia and
in situ carcinoma: Clinicopathologic correlations
of eight patients.
J Oral Surg 35, 756 (1977)
93. HELLGREN, H.: The prevalence of lichen ruber planus in
different geographical areas in Sweden.
Acta Derm Venerol 50, 374 (1970)
94. HERRMANN, D.: Präcancerosen der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztebl 24, 205 (1970)
95. HERSCHFUS, L.: Lichen planus.
J Mich Dent Assoc 57, 170 (1975)
96. HEYMER, T., DOEPFNER, R.: Über die Pilzflora der Mundhöhle.
Arch Klin Exper Derm 204, 374 (1957)
97. HILDING, A.C.: On cigarette smoking, bronchial carcinoma and
ciliary action. 3. Accumulation of cigarette tar upon
artificially produced deciliated islands in the
respiratory epithelium.
Ann Otol 65, 116 (1956)

98. HILDING, A.C.: On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. 2. Experimental study on the filtering action of cow's lungs, the deposition of tar in the bronchial tree and removal by ciliary action. New Engl J Med 254, 1155 (1956)
99. HIRANANDANI, L.H.: Panel on epidemiology and etiology of laryngeal carcinoma. The Laryngoscope 85, 1197 (1975)
100. HOLLÄNDER, K.: Lichen ruber planus. Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Dermatologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg der Jahre 1970 bis 1976. Dissertation 1979
101. HORNSTEIN, O.P., PAPE, H.D.: Morbus Bowen der Mundschleimhaut. Dermatologica (Basel) 131, 326 (1965)
102. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakia. In: Cancer of the Skin (ed. R. ANDRADE, S.L. GUMPORT, G.L. POPKIN, TH.D. RIES). Vol. 1, p. 524-556, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1976
103. HORNSTEIN, O.P.: Entzündliche und systemische Reaktionen in der Mundschleimhaut. Arch Oto-Rhino-Laryng 213, 287 (1976)
104. HORNSTEIN, O.P.: Orale Leukoplakien. I. Klassifikation, Differentialdiagnose, ätiologische Bedingungen der Kanzerisierung, Prognose. Dtsch Zahnärztl Z 32, 497 (1977)
105. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakien der Mundschleimhaut. Zentralbl Haut- und Geschlechtskr 139, 1 (1977)
106. HORNSTEIN, O.P.: Klinik, Ätiologie und Therapie der oralen Leukoplakien. Hautarzt 30, 40 (1979)
107. HORNSTEIN, O.P.: Mundschleimhaut: Spiegel innerer Krankheiten. Selecta 3, 198 (1979)
108. HORNSTEIN, O.P., GRÄSSEL, R., SCHIRNER, E., SCHELL, H.: Orale Candida-Besiedlung bei Leukoplakien und Karzinomen der Mundhöhle. Dtsch Med Wschr 104, 1033 (1979)
109. HORNSTEIN, O.P., HOLLÄNDER, K., SIMON Jr, M.: Klinische Feldstudie zur Häufigkeit und topographischen Verteilung des Lichen ruber einschließlich der Frage ätiologischer Einflußfaktoren. Z Hautkr 55, 1562 (1980)

110. HORNSTEIN, O.P., SCHIRNER, E., SCHELL, H.: Prädilektionsstellen von Leukoplakien und Carcinomen der Mundschleimhaut. Dtsch Med Wschr 106, 1168 (1981)
111. HOROWITZ, R., CHOMET, B.: Oral carcinoma and multiplicity of carcinomas. Oral Surg 26, 87 (1968)
112. JÄNNER, M., MUISSUS, E., ROHDE, B.: Lichen planus als fakultative Präcancerose. Derm Wschr 153, 513 (1967)
113. JAFAREY, J., ZAIDI, S.H.M.: Carcinoma of the oral cavity and oro-pharynx in Karachi (Pakistan). An appraisal. Trop Doctor 6, 63 (1976)
114. JEPSEN, H., WINTHER, J.E.: Mycotic infection in oral leukoplakia. Acta Odont Scand 23, 239 (1965)
115. JOLLY, M.: Lichen planus and its association with Diabetes mellitus. Med J Aust 59, 990 (1972)
116. JUSSAWALLA, D.J.: Cancer in Greater Bombay 1964. Bombay: The Indian Cancer Society 1966
117. KELLER, A.Z.: Epidemiology of lip, oral and pharyngeal cancer and association with selected systemic diseases. Amer J Publ Hlth 53, 1214 (1963)
118. KENSLER, C.J., BATTISTA, S.P.: Components of cigarette smoke with ciliary depressant activity. New Engl J Med 269, 1161 (1963)
119. KING, O.H.: Intraoral leukoplakia. Cancer 17, 131 (1964)
120. KOCH, H.: Karzinome der Mundhöhle. Westdeutscher Verlag: Opladen, 1974
121. KÖVESI, G., BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral lichen planus. Int J Oral Surg 2, 13 (1973)
122. KRAMER, I.R.H.: Precancerous conditions of the oral mucosa. Ann Roy Coll Surg Engl 45, 340 (1969)
123. KRAMER, I.R.H.: Carcinoma in situ of the oral mucosa. Int Dent J 23, 94 (1973)
124. KRAMER, I.R.H.: Precancerous lesions of the mouth. J Laryngol Otol 90, 95 (1976)
125. KRAMER, I.R.H., EL-LABBAN, N., LEE, K.W.: The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. Br Dent J 144, 171 (1978)

126. KRAMER, I.R.H., LUCAS, R.B., PINDBORG, J.J.: Definition of leukoplakia and related lesions. An aid to studies on oral precancer.
Oral Surg 46, 521 (1978)
127. KRONENBERG, K., FRETZIN, D., POTTER, B.: Malignant Degeneration of Lichen planus.
Arch Derm 104, 304 (1971)
128. KRÜGER, E.: Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Band 2
Quintessenz-Verlag (1979)
129. KUFFER, R.: Atrophic muqueuse et kraurosis oris au cours de l'évolution du lichen buccal.
Rev Stomatol 74, 561 (1973)
130. KUFFER, R., ROUGIER, M., FIORE-DONNO, G.: Le lichen plan buccal. I. Aspects cliniques et évolutifs.
Odontologie et Stomatologie - Pitié - Salpêtrière p 95 (1978)
131. KUHN, E.: Über die multiplen malignen Primärtumoren der Mundhöhle und der oberen Luftwege.
Z Laryng Rhinol 42, 521 (1963)
132. LANDY, J.J., WHITE, H.J.: Buccogingival carcinoma in snuff dippers.
Amer Surg 27, 442 (1961)
133. LANGER, E.: Morphologie des Mundhöhlencarcinoms. In: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band 13, hrsg. von K. SCHUCHARDT, S.1.6. Thieme, Stuttgart, 1968
134. LAUFER, J., KUFFER, R.: Le lichen plan buccal.
Masson et Cie, Paris 1970
135. LEE, K.W., CHIN, C.T.: The effect of betel-nut chewing on the buccal mucosa: A histological study.
Brit J Cancer 24, 433 (1970)
136. LEHNER, T.: Oral candidosis.
Dent Practit Dent Rec 17, 209 (1967)
137. LEHNER, T.: Immunopathology of oral leukoplakia.
Brit J Cancer 24, 442 (1970)
138. LEHNER, T.: Quantitative assessment of lymphocytes and plasma cells in leukoplakia, candidiasis and lichen planus.
J Dent Res 50, 1661 (1971)
139. LEHNER, T., WILTON, J.M., IVANYI, L.: Immunodeficiencies in chronic mucocutaneous candidosis.
Immunology 22, 775 (1972)

140. LEHNER, T.: Cell-mediated immune response in oral disease.
A review.
J Oral Path 1, 39 (1972)
141. LOWE, N.J., CUDWORTH, A.G., CLOUGH, S.A., BULLEN, M.F.:
Carbohydrate metabolism in lichen planus.
Brit J Derm 95, 9 (1976)
142. MacDONALD, D.G.: Premalignant lesions of oral epithelium.
In: Oral Mucosa in Health and Disease (ed. A.E. DOLBY), pp. 335, Blackwell Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1975
143. MacDONALD, D.G., RENNIE, J.S.: Oral epithelial atypia in denture induced hyperplasia, lichen planus and squamous cell papilloma.
Int J Oral Surg 4, 40 (1975)
144. MAERKER, R., BURKHARDT, A.: Klinik oraler Leukoplakien und Präcancerosen. Retrospektive Studie an 200 Patienten.
Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir 2, 206 (1978)
145. MALADWALLA, A.M., SILVERMAN, S.Jr., MANI, N.J., BILIOMARIA, K.F., SMITH, L.W.: Oral cancer in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. A prevalence and follow-up study.
Cancer 37, 1882 (1976)
146. MANPILLY, D.: Betel chewing and cancer of the mouth.
Vortrag 8.11.1979, Dermatologische Univ.-Klinik Erlangen
147. MARTINEZ, I.: Factors associated with cancer of the oesophagus, mouth and pharynx in Puerto Rico.
J Natl Cancer Inst 42, 1069 (1969)
148. MASHBERG, A., MEYERS, H.: Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas.
A continuing prospective study of oral cancer.
II. Cancer (Philadelphia) 37, 2149 (1976)
149. MEHTA, F.S., SANJANA, M.K., SHROFF, B.C., DOCTOR, R.C.: Incidence of leukoplakia among "pan" (betel leaf) chewers and "bidi" smokers. A study of a sample survey.
Ind J Med Res 49, 393 (1961)
150. MEHTA, F.S., DAFTARY, D.K., SHROFF, B.C., SANGHVI, L.: Clinical and histological study of oral leukoplakia in relation to habits.
Oral Surg Oral Med Oral Path 28, 372 (1969)
151. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India.
Cancer 24, 832 (1969)

152. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.:
Epidemiologic and histologic study of oral cancer
and leukoplakia among 50,915 villagers in India.
Cancer 24, 844 (1969)
153. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., HAMNER, J.E.: Oral cancer and
precancerous conditions in India.
Copenhagen, Munksgaard, 1971
154. MEHTA, F.S., SHROFF, B.C., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.: Oral
leukoplakia in relation to tobacco habits. A
ten-year follow-up study of Bombay police-men.
Oral Surg Oral Med Oral Path 34, 426 (1972)
155. MEHTA, F.S., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K., PINDBORG, J.J.:
An epidemiological study of oral cancer and pre-
cancerous conditions among 101,761 villagers in
Maharashtra, India.
Intern J Cancer 10, 134 (1972)
156. MEHTA, F.S., JALNAWALLA, P.N., DAFTARY, D.K. et al.: Reverse
smoking in Andhra Pradesh, India. Variability of
clinical and histological appearances of palatal
changes.
Int J Oral Surg 6, 75 (1977)
157. MEINHOF, W.: Mykosen der Mundschleimhaut. In: Entzündliche
und systemische Erkrankungen der Mundschleimhaut
(Hrsg. O.P. HORNSTEIN), S 77-86.
Thieme-Verlag Stuttgart, 1974
158. MEINHOF, W.: Immunologische Phänomene bei Candidosen.
Physik Med Rehab 6, 131 (1976)
159. MELA, F., MONGINI, F.: Contributio caustico allo studio delle
leucoplachie orali. (Engl. Sum.)
Minerva Stomatol 15, 502 (1966)
160. MINCER, H.H., COLEMAN, S.A., HOPKINS, K.P.: Observations on
the clinical characteristics of oral lesions
showing histologic epithelial dysplasia.
Oral Surg Oral Med Oral Path 33, 389 (1972)
161. MITCHELL, D.F., STANDISH, S.M., FAST, T.B.: Oral Diagnosis/
Oral Medicine, 2nd ed., Lea & Febinger, Philadelphia,
1971
162. MOHR, U.: Rauchen und Karzinogenese.
Münch Med Wschr 122, Suppl. 1 (1980)
163. MOLHO, A.: A clinico-statistical study of Patients with
lichen ruber planus, according to the use material
of the dermatological clinic in Plovdiv.
Derm I Vener (Sofia) 9, 97 (1970)
164. MOORE, C.: Smoking and mouth-throat cancer.
Amer J Surg 108, 565 (1964)

165. MOORE,C., CATLIN,D.: Anatomic origins and locations of oral cancer.
Amer J Surg 114, 510 (1967)
166. MUIR,C., KIRK,R.: Betel, tobacco and cancer of the mouth.
Brit J Cancer 14, 597 (1960)
167. NEUMANN-JENSEN,B., HOLMSTRUP,P., PINDBORG,J.J.: Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Path 43, 410 (1977)
168. NIE,N.H., HULL,C.H., JENKINS,J.G., STEINBRENNER,K., BENT,D.H.: SPSS - statistical package for the social sciences.
New York 1975
169. OPITZ,K., HORSTMANN,M.: Nikotin - Pharmakologie eines abhängigmachenden Stoffes.
Dtsch Ärztebl Heft 40, 1869 (1981)
170. PAPE,H.D.: Die Früherkennung der malignen Mundschleimhaut-tumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie.
Hanser, München 1972
171. PAYMASTER,J.C.: Some observations of oral and pharyngeal carcinomas in the State of Bombay.
Cancer 15, 578 (1962)
172. PAYMASTER,J.C.: Oral and pharyngeal cancer in India.
In: J.CONLEY (ed.), Cancer of the head and neck.
Butterworth, Washington D.C., 1967
173. PAYNE,TH.F.: Why are white lesions white?
Oral Surg 40, 652 (1975)
174. PETERSEN,W.: Beiträge zur Lehre vom Carcinom.
Bruns' Beiträge 32, 543 (1901)
175. PETZOLD,D., VOGT,H.J.: Lichen ruber ähnliche Kontaktderma-titis durch einen Farbfilmentwickler.
Hautarzt 21, 281 (1970)
176. PIERQUIN,B., CHASSAGNE,D., BEILLET,F. et al.: The place of implantation in tongue and floor of mouth cancer.
J Amer Med Ass 215, 961 (1971)
177. PINDBORG,J.J.: Ethnic and environmental aspects of oral cancer.
Dent Progr 3, 70 (1963)
178. PINDBORG,J.J.: Studies in oral cancer epidemiology.
J Dent Res 42, 348 (1963)
179. PINDBORG,J.J., RENSTRUP,G., POULSEN,H.E., SILVERMAN,S.: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histological signs of malignancy.
Act Odont Scand 21, 407 (1963)

180. PINDBORG, J.J.: Oral cancer from an international point of view.
J Canad Dent Ass 31, 219 (1965)
181. PINDBORG, J.J., BHATT, M. et al.: Frequency of oral white lesions among 10,000 individuals in Bangalore, South India.
Indian J Med Sciences 20, 347 (1966)
182. PINDBORG, J.J., KLAER, J., GUPTA, P.C., CHAWLA, T.N.: Studies in oral leukoplakia.
Bulletin of the World Health Org. 37, 109 (1967)
183. PINDBORG, J.J., BARNES, D.E., ROED-PETERSEN, B.: Epidemiology and histology of oral leukoplakia and leuködema among Papuans and New Guineans.
Cancer 22, 379 (1968)
184. PINDBORG, J.J., JOLST, O., RENSTRUP, G., ROED-PETERSEN, B.: Studies in oral leukoplakia: A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients.
J Amer Dent Ass 76, 767 (1968)
185. PINDBORG, J.J.: Atlas der Erkrankungen der Mundschleimhaut.
Hanser, München 1969
186. PINDBORG, J.J.: Oral leukoplakia.
Austral Dent J 16, 83 (1971)
187. PINDBORG, J.J., ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G.: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias.
J Oral Path 1, 22 (1972)
188. PINDBORG, J.J., MEHTA, F.S., DAFTARY, D.K.: Incidence of oral cancer among 30,000 villagers in India in a 7-year follow-up study of oral precancerous lesions.
Commun Dent Oral Epidemiol 3, 86 (1975)
189. PINDBORG, J.J.: Oral cancer and precancer as diseases of the aged.
Commun Dent Oral Epidemiol 6, 300 (1978)
190. PINDBORG, J.J.: Oral Cancer and Precancer
J. WRIGHT: Bristol, 1980
191. POWELL, S.J., ELLIS, J.P., RYAN, T.J., VICKERS, H.R.: Glucose tolerance in lichen planus.
Brit J Derm 91, 73 (1973)
192. QUIGLEY, L.J., COBB, C.M., SCHOENFELD, S., HUNT, E.E., WILLIAMS, P.: Reverse smoking and its oral consequences in Caribbean and South American peoples.
J Amer Dent Ass 69, 427 (1964)

193. RAY, TH.L., WUEPPER, K.D.: Experimental cutaneous candidiasis in rodents. 2. Role of stratum corneum barrier and serum complement as a mediator of a protective inflammatory response.
Arch Dermatol 114, 539 (1978)
194. REDDY, D.G., RAO, V.K.: Cancer of the palate in coastal Andrah due to smoking cigars with the burning end inside the mouth.
Indian J Med Sciences 11, 791 (1957)
195. REICH, H., SCHUNDA, A.: Der Morbus Bowen der Mundschleimhaut.
Dtsch Zahnärztl Z 8, 992 (1953)
196. REISMAN, R.J., SCHWARTZ, A.E., GERRY, R.G., FRIEDMAN, E.W.: The malignant potential of oral lichen planus - diagnostic pitfalls.
Oral Surg 38, 227 (1974)
197. RENSTRUP, G.: Leukoplakia of the oral cavity.
Acta Odont Scand 16, 99 (1958)
198. RENSTRUP, G.: Occurence of Candida in oral leukoplakias.
Acta Path Microbiol Scand B 78, 421 (1970)
199. RICHTER, G., ENGEL, S., JACOBI, H.: Zum Krankheitsbild der sog. oral florid Papillomatosis.
Dermatologica (Basel) 144, 75 (1972)
200. ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G.A.: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias.
Acta Odontol Scand 27, 681 (1969)
201. ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G., PINDBORG, J.J.: Candida in oral leukoplakia. A clinical, histologic and exfoliative cytologic study.
Scand J Dent Res 78, 323 (1970)
202. ROED-PETERSEN, B.: Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients.
J Dent Res 50, 711 (1971)
203. ROED-PETERSEN, B., GUPTA, P.C., SINGH, L., PINDBORG, J.J.: Association between oral leukoplakia and sex, age and tobacco habits.
Bulletin of the World Health Org. 47, 13 (1972)
204. ROED-PETERSEN, B., BANOCZY, J., PINDBORG, J.J.: Smoking habits and histological characteristics of oral leukoplakias in Denmark and Hungary.
Brit J Cancer 28, 575 (1973)
205. ROSENFELD, L., CALLAWAY, J.: Snuff dipper's cancer.
Amer J Surg 106, 840 (1963)

206. ROTTER, W., LAPP, H.: Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches, S. 876, 905-909.
Die Zahn-, Mund- und Kiefer-Heilkunde - Ein Handbuch für die zahnärztliche Praxis (Hrsg. K. HÄUPL, W. MEYER, K. SCHUCHARDT), Bd. I, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1955
207. SATO, A., SEIJI, M.: Electron microscopic observations of leukoplakia.
Arch Dermatol Forschung 247, 211 (1973)
208. SATO, A., SEIJI, M.: Electron microscopic observations of malignant dyskeratosis in leukoplakia and Bowen's disease.
Acta Dermatovener 73, 101 (1973)
209. SCHEICHER-GOTTRON, E.: Papillomatosis mucosae carcinoides der Mundschleimhaut bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Lichen ruber der Haut.
Zeitschr f Haut- und Geschlechtskr 24, 99 (1958)
210. SCHETTLER, D., KOBERG, W.: Zur malignen Entartung des Lichen ruber planus der Mundschleimhaut. (Bericht über 5 eigene Fälle).
Dtsch Zahnärztl Z 25, 992 (1970)
211. SCHIEVELBEIN, H.: Nikotin - Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauchs.
Thieme Verlag Stuttgart, 1968
212. SCHIRNER, E.: Klinik und Ätiologie oraler Leukoplakien und Schleimhaut-Carcinome. Ergebnisse einer klinischen Langzeitstudie.
Dissertation Erlangen (1980)
213. SCHIRNER, E.: Orale Leukoplakien und Carcinome.
Dt Derm 29, 256 (1981)
214. SCHIRNER, E., HORNSTEIN, O.P., SIMON, M.Jr.: Ätiologie und Prognose des Lichen planus oralis - Vorläufige Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie.
Dtsch Zahnärztl Z 36, 130 (1981)
215. SCHOENFELD, S., HOLZBERGER, P.C.: Palatal leukokeratosis secondary to candela pa Den. A geographicmedical note.
Arch Derm (Chicago) 90, 89 (1964)
216. SCHUERMAN, H., GREITHER, A., HORNSTEIN, O.P.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
3. erweiterte Auflg., S. 409-485. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966
217. SCHWIMMER, E.: Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle: Leukoplakia buccalis.
Vjschr Dermatol (Berlin) 9, 511 (1877)

218. SCHWIMMER, E.: A szajureg es nyelv nyalkahartya nemely ritka koralakjarol.
Orv Egyesület Erkönyve 48, 1877
219. SCHWIMMER, E.: Leukoplakia buccalis.
K Grill Budapest 1878
220. SEGHAL, V.N., REGE, V.L., VADIRAJ, S.N., MASCARENHAS, P.:
An evaluation of 55 lichen planus cases.
Int J Derm 12, 358 (1973)
221. SEIFERT, G., BURKHARDT, A.: Neuere morphologische Gesichtspunkte bei malignen Tumoren der Mundschleimhaut.
Dtsch Med Wschr 102, 1596 (1977)
222. SHAFER, W.G., WALDRON, C.A.: Clinical and histopathologic study of oral leukoplakia.
Surg Gynecol Obstet 112, 411 (1961)
223. SHAFER, W.G.: Oral carcinoma in situ.
Oral Surg 39, 227 (1975)
224. SHARP, W.S., BULLOCK, W.K., HELSPER, J.T.: Multiple oral carcinomas.
Cancer 14, 512 (1961)
225. SHEAR, M.: Erythroplakia of the mouth.
Int Dent J 22, 460 (1972)
226. SHKLAR, G.: The precancerous oral lesion.
Oral Surg Oral Med Oral Path 20, 58 (1965)
227. SHKLAR, G., MEYER, I., CATALDO, E., TAYLOR, R.: Correlated study of oral cytology and histopathology.
Oral Surg 25, 61 (1968)
228. SILVERMAN, S.Jr., WARE, W.H.: Comparisons of histologic, cytologic and clinical findings in intraoral leukoplakia and associated carcinoma.
Oral Surg Oral Med Oral Path 13, 412 (1960)
229. SILVERMAN, S.Jr., ROZEN, R.D.: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia.
J Amer Dent Ass 76, 772 (1968)
230. SILVERMAN, S., GRIFFITH, M.: Studies on oral lichen planus.
II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics and associated malignancy.
Oral Surg 37, 705 (1974)
231. SILVERMAN, S.Jr., BHARGAVA, K., MANI, N.J., SMITH, L.W., MALAOWALLA, A.M.: Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India.
Cancer 38, 1790 (1976)

232. SIMPSON, H.E.: The age and sex incidence and anatomical distribution of oral leukoplakia and lichen planus.
Brit J Derm 69, 178 (1957)
233. SINGH, A.D., von ESSEN, C.F.: Buccal mucosal cancer in South India; etiologic and clinical aspects.
Amer J Roentgen 96, 6 (1966)
234. SKACH, M., SVOBODA, O., KUBAT, K.: Prisperich K problemu leukoplakie.
Acta Univ Carolinae Med Suppl 10, 363 (1960)
235. SLAUGHTER, D.P., SOUTHWICK, H.W., SMEJKAL, W.: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.
Cancer 6, 963 (1953)
236. SMITH, C.J.: Global epidemiology and aetiology of oral cancer.
Int Dent J 23, 83 (1973)
237. SMOKING AND HEALTH - Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service.
U.S. Department of H.E.W. Public Health Service, Publication No. 1103 (1964)
238. SOHNLE, P.G., KIRKPATRICK, CH.H.: Epidermal proliferation in the defense against experimental cutaneous candidiasis.
J Invest Derm 70, 130 (1978)
239. SONCK, C.E.: Candida-Cheilitis und Lippenkarzinom.
Mykosen 12, 291 (1969)
240. SPIESSL, B.: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Grundlagen der Behandlung.
Thieme: Stuttgart 1966
241. SPRAGUE, W.G.: A survey of the use of the term "leukoplakia" by oral pathologists.
Oral Surg Oral Med Oral Path 16, 1067 (1963)
242. SRIVASTAVA, Y.C.: Oral leukoplakia.
Int Surg 58, 614 (1973)
243. STURGIS, S.H., LUND, C.C.: Leukoplakia buccalis and keratosis labialis.
New Engl J Med 210, 996 (1934)
244. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Untersuchungen bei Präcancerosen der Mundschleimhaut.
Dtsch ZMK 30, 132 (1959)
245. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia.
Bulletin of the World Health Org. 41, 289 (1970)

246. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Leucoedema exfoliativum mucosae oris.
Fogorvosi Szemle 64, 377 (1971)
247. SUGAR, L.: Ultrastructural and histochemical changes during
the development of cancer in various human organs.
In: TARIN, D. (ed.): Tissue interactions in
carcinogenesis, p. 127-159.
Academic Press, New York (1972)
248. SUTTON, R. L.: Early epidermal neoplasia: Description and
interpretation.
Arch Derm Syph 37, 737 (1938)
249. SWANBECK, G., THYRESSON, N.: Electron microscopy of intra-
nuclear particles in lichen ruber planus.
Acta Derm Vener 44, 105 (1964)
250. TEMPEL, V.: Beitrag zur Frage der malignen Entartung von
Leukoplakie der Mundhöhle.
Dtsch Stomatol 22, 814 (1972)
251. TEXIER, L., DELAUNY, M. M.: Le Lichen plan.
La Revue du Praticien Derm 24, 2093 (1974)
252. TYLDESLEY, W. R.: Tobacco chewing in English coal miners.
A preliminary report.
Brit J Oral Surg 31, 21 (1971)
253. TYLDESLEY, W. R.: Oral lichen planus.
Brit J Oral Surg 11, 187 (1974)
254. VOGLER, W. R., LLOYD, M.: A retrospective study of etiological
factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx.
Cancer (Philad.) 15, 246 (1962)
255. WAGNER, G.: Epidemiologie der Malignome der Mundschleimhaut
und des Rachens.
Der Hautarzt 25, 110 (1974)
256. WALDRON, C. A., SHAFER, W. G.: Current concepts of leukoplakia.
Int Dent J 10, 350 (1960)
257. WALDRON, C. A.: Oral epithelial tumors. In: GORLIN, R. J., and
GOLDMAN, H. M. (Eds.): Thoma's Oral Pathology. 6th Ed.,
Vol. 2, pp. 801-860, C. V. MOSBY, St. Louis, 1970
258. WALDRON, W. A., SHAFER, W. G.: Leukoplakia revisited. A clinico-
pathologic study of 3256 oral leukoplakias.
Cancer 36, 1386 (1975)
259. WANG, P., WANG, I., HORNSTEIN, O. P.: Vitalfärbung mit Toluidin-
blau als klinische Methode zur Früherkennung von
Präcancerosen und Carcinomen der Lippen.
Therapiewoche 23, (1973)

260. WHO Collaborating Centre for oral precancerous lesions.
Definition of leukoplakia and related lesions.
An aid to studies on oral precancer.
Oral Surg 46, 518 (1978)
261. WILLIAMSON, D.M.: Chronic hyperplastic candidiasis and
squamous carcinoma.
Brit J Derm 81, 125 (1969)
262. WILSCH, L., HORNSTEIN, O.P., BRÜNING, H., SCHWIPPER, V., LÖSEL, F.,
SCHÖNBERGER, A., GUNSELMANN, W., PRESTELE, H.: Orale
Leukoplakien. II. Ergebnisse einer einjährigen
poliklinischen Pilotstudie.
Dtsch Zahnärztl Z 33, 132 (1978)
263. WILSON, W.J.E.: Lichen planus.
J Cutan Med 3, 117 (1969)
264. WINNER, H.J., HURLEY, R.: Candida albicans.
(Churchill, London, 1964)
265. WOLFF, K., TAPPEINER, J.: Floride orale Papillomatose.
Wien Klin Wschr 83, 795 (1971)
266. WYNDER, E.L., BROSS, I.J., FELDMAN, R.M.: A study of etiological
factors in cancer of the mouth.
Cancer (Philad.) 10, 1300 (1957)
267. WYNDER, E.L., STELLMAN, S.D.: Comparative epidemiology of
tobacco-related cancers.
Cancer Res 37, 4608 (1977)
268. ZACHARIAH, J., MATTHEW, B., VARMA, N.A.R., IQBAI, A.M.,
PINDBOG, J.J.: Frequency of oral mucosal lesions
among 5,000 individuals in Trivandrum South India.
J All-India Dent Ass 38, 290 (1966)
269. ZEGARELLI, E.V.: Premalignant lesions of the oral cavity.
In: J. CONLEY (Ed.): Cancer of the head and neck.
Washington D.C.; Butterworth 1967
270. ZOLLINGER, H.U.: Pathologische Anatomie; Band 1 Allgemeine
Pathologie, 4. Aufl.
Thieme Stuttgart 1975

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich all denen herzlich danken, die mich bei der Auswertung der Studie und der Abfassung der hieraus gewonnenen Ergebnisse unterstützt haben.

Herrn Dr. W. Irlner sowie Herrn Dr. U. Karl sei für ihre Mitwirkung bei der Erarbeitung statistischer Verfahren gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats bin ich Herrn Prof. Dr. O. P. Hornstein sehr verpflichtet.

Mein besonderer Dank für die wertvollen Anregungen und die immer freundliche und uneigennützige Betreuung gilt Herrn Dr. E. Schirner.

Lebenslauf:

Mein Name ist Wolfgang Gollnast. Ich wurde am 3. Februar 1958 in Uehlfeld/Aisch als Sohn protestantischer Eltern geboren und besuchte von 1964 bis 1968 die dortige Volksschule.

Nach bestandener Aufnahmeprüfung setzte ich meine Ausbildung am Friedrich-Alexander-Gymnasium in Neustadt/Aisch fort, wo ich im Frühjahr 1977 das Abitur absolvierte.

Vom 1. Juli 1977 bis zum 8. Oktober desselben Jahres leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab und wurde nach diesen drei Monaten auf Antrag für die Dauer des Zahnmedizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg zurückgestellt.

Von 1977 bis 1983 studierte ich dort Zahnmedizin und legte am 1. August 1978 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 16. April 1980 die zahnärztliche Vorprüfung und am 25. August 1983 die zahnärztliche Prüfung ab.

